

**MORTALIDAD EN PACIENTES CON COINFECCIÓN TB-VIH EN PEREIRA,  
RISARALDA ENTRE LOS AÑOS 2014-2018**

**Autor:** Daniel Ricardo Arias Jaramillo

**Proyecto de grado para optar por el título de:**  
Especialista en Medicina Interna

**Asesor Metodológico:** Germán Alberto Moreno Gómez  
**Asesores Temáticos:** Julián Andrés Hoyos Pulgarín

**Universidad Tecnológica De Pereira**  
**Facultad De Ciencias De La Salud**  
Especialización en Medicina Interna  
Pereira  
2021

**MORTALIDAD EN PACIENTES CON COINFECCIÓN TB-VIH EN PEREIRA,  
RISARALDA ENTRE LOS AÑOS 2014-2018**

**Autor:** Daniel Ricardo Arias Jaramillo

**Asesor Metodológico:** Germán Alberto Moreno Gómez

Médico-cirujano. Magister en Epidemiología Clínica  
Doctor en Salud Pública

**Asesor Temático:**

Julián Andrés Hoyos Pulgarín: Médico cirujano especialista en Medicina Interna y  
Especialista en enfermedades infecciosas.

**Universidad Tecnológica De Pereira**  
**Facultad De Ciencias De La Salud**  
Especialización en Medicina Interna  
Pereira  
2021

## **AGRADECIMIENTOS**

En primera instancia agradezco a Dios por permitirme llegar hasta esta etapa profesional de mi vida, por mantenerme con salud y conferirme la oportunidad de estudiar la carrera que me apasiona. A mi familia, por siempre estar presente en los momentos difíciles y no dejarme desistir, manteniéndome siempre firme para completar este proyecto profesional.

Agradezco a todos los que hicieron posible la realización de este trabajo, a los estudiantes de pregrado del programa de medicina: Karen Tatiana Oyola, Sebastián Quiceno y Luis Fernando Martínez quienes fueron de gran ayuda para la recolección de datos y escritura del manuscrito. A las instituciones que abrieron sus puertas para apoyar la investigación local aún en tiempos de contingencia de COVID-19. A mis asesores Dr. Julián Andrés Hoyos Pulgarín y Dr. Germán Alberto Moreno Gómez quienes estuvieron presentes incondicionalmente para resolver las dudas y problemas que se encontraron en la marcha.

Por último y no menos importante, agradezco a mis compañeros de residencia y a mis docentes por estar siempre presente y por hacer que estos tres años fueran una experiencia inolvidable en mi vida.

## TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN .....	10
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	11
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	13
4. JUSTIFICACIÓN .....	14
5. OBJETIVOS .....	15
6. MARCO TEORICO .....	16
6.1. TUBERCULOSIS .....	16
6.2. COINFECCIÓN TB-VIH .....	16
6.3. DIAGNÓSTICO DE TB EN EL PACIENTE VIH .....	17
6.4. PRUEBA MOLECULAR PCR TB EN EL PACIENTE VIH .....	18
6.5. TRATAMIENTO DE TB EN PACIENTE VIH .....	18
6.6. RÉGIMEN DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO .....	19
6.7. SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE .....	20
6.8. FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN COINFECCIÓN TB-VIH .....	20
6.9. TUBERCULOSIS Y VIH EN COLOMBIA .....	21
7. METODOLOGÍA .....	22
7.1. TIPO DE ESTUDIO .....	22
7.2. POBLACIÓN .....	22
7.3. MUESTRA .....	22
7.4. UNIDAD DE ANÁLISIS .....	22
7.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	22
7.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	22
7.7. DESENLACE PRIMARIO .....	23
7.8. VARIABLES INDEPENDIENTES .....	23
7.9. PLAN DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	23
7.10. PLAN DE ANÁLISIS .....	24
8. ASPECTOS BIOÉTICOS .....	25
9. RESULTADOS .....	26
9.1. ANÁLISIS UNIVARIADO .....	26
9.1.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CONDICIÓN DE INGRESO AL PROGRAMA TB .....	26

9.1.2.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, OTRA COINFECCIÓN DIFERENTE A TB Y COMORBILIDAD.....	27
9.1.3.	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y DE LABORATORIO POSITIVO .....	29
9.1.4.	RESISTENCIA A LA TERAPIA ANTITUBERCULOSA.....	30
9.1.5.	REPORTES DE HEMOGRAMA, CARGA VIRAL Y LINFOCITOS CD4.....	31
9.1.6.	TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL.....	32
9.1.7.	TERMINACIÓN DEL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS .....	33
9.1.8.	DESENLACE: MUERTE .....	33
9.2.	ANÁLISIS BIVARIADO:.....	34
9.2.1.	DESENLACE DE MUERTE COMPARADO CON CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CONDICIÓN DE INGRESO AL PROGRAMA TB Y DIAGNÓSTICO PREVIO DE VIH.....	34
9.2.2.	DESENLACE DE MUERTE COMPARADO CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	36
9.2.3.	DESENLACE DE MUERTE COMPARADO CON RESULTADOS EN LABORATORIO CLÍNICO.....	38
9.2.4.	DESENLACE DE MUERTE COMPARADO CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL: ...	39
9.3.	ANÁLISIS DE SUBGRUPO: REALIZACIÓN DE PRUEBA MOLECULAR PCR TB .....	41
9.3.1.	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS EN PACIENTES QUIENES HABÍA DISPONIBILIDAD DE REALIZACIÓN DE PRUEBA MOLECULAR PCR TB.....	41
9.3.2.	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS SEGÚN RESULTADO DE PRUEBA MOLECULAR PCR TB .....	41
9.3.3.	DESENLACE DE MORTALIDAD EN QUIENES HUBO DISPONIBILIDAD DE REALIZACIÓN DE PRUEBA MOLECULAR PCR TB.....	44
9.3.4.	DESENLACE DE MORTALIDAD EN QUIENES SE LES REALIZÓ PRUEBA MOLECULAR PCR TB.....	44
9.3.5.	DESENLACE DE MORTALIDAD SEGÚN RESULTADO DE PRUEBA MOLECULAR PCR TB.....	45
9.4.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA: KAPLAN MEIER .....	45
9.4.1.	SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	45
9.4.2.	SUPERVIVENCIA SEGÚN SEXO .....	46
9.4.3.	SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE COINFECCIÓN .....	47
9.4.4.	SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE COMORBILIDAD .....	48
9.4.5.	SUPERVIVENCIA SEGÚN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL .....	49
9.4.6.	ANÁLISIS DE SUBGRUPO: SUPERVIVENCIA SEGÚN DISPONIBILIDAD DE PCR TB EN LA REGIÓN.....	51

9.4.7.	ANÁLISIS DE SUBGRUPO: SUPERVIVENCIA SEGÚN RESULTADO DE PRUEBA MOLECULAR PCR TB .....	52
9.4.8.	ANÁLISIS DE SUBGRUPO: SUPERVIVENCIA SEGÚN USO DE PRUEBA MOLECULAR PCR TB PARA EL DIAGNÓSTICO .....	53
	.....	54
9.5.	ANÁLISIS MULTIVARIADO POR REGRESIÓN DE COX.....	54
10.	DISCUSIÓN .....	56
10.1.	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS .....	56
10.2.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	58
10.3.	CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO .....	60
10.4.	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS .....	61
10.5.	RESISTENCIA A TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO.....	61
10.6.	TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL .....	62
10.7.	MORTALIDAD .....	62
10.8.	FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD .....	63
10.9.	ANÁLISIS DE SUBGRUPO: PRUEBA MOLECULAR PCR TB Y MORTALIDAD .....	65
11.	CONCLUSIONES.....	68
12.	LIMITACIONES.....	70
13.	RECOMENDACIONES .....	71
14.	BIBLIOGRAFÍA .....	72
15.	ANEXOS.....	77
15.1.	APROBACIÓN DE COMITÉ DE BIOÉTICA UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA.....	77
15.2.	AVAL INSTITUCIONAL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JORGE.....	78
15.3.	CERTIFICADO DE CURSO EN BIOÉTICA EN INVESTIGACIONES HUMANAS DE LA NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH) .....	79

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas y condición al ingreso programa tuberculosis	26
Tabla 2. Características clínicas, otra coinfección diferente TB y comorbilidad .....	28
Tabla 3. Métodos diagnósticos y de laboratorio positivo .....	29
Tabla 4. Resistencia a tratamiento antituberculoso .....	30
Tabla 5. Resultados de laboratorio hemograma .....	31
Tabla 6. Carga viral y Recuento de linfocitos CD4 al momento del diagnóstico de TB.....	32
Tabla 7. Presencia de tratamiento antirretroviral.....	32
Tabla 8. Esquema antirretroviral utilizado .....	32
Tabla 9: Terminación del programa de tuberculosis.....	33
Tabla 10. Mortalidad a los nueve meses de seguimiento .....	34
Tabla 11. Muerte según características sociodemográficas, condición ingreso TB, diagnóstico previo de VIH.....	35
Tabla 12. Muerte según las características clínicas.....	37
Tabla 13. Muerte según valores de hemograma .....	38
Tabla 14. Muerte según estado inmunológico y virológico del VIH.....	38
Tabla 15. Muerte según tratamiento antirretroviral .....	39
Tabla 16. Muerte según esquema de tratamiento antirretroviral.....	40
Tabla 17. Muerte según grupo de esquema de tratamiento antirretroviral .....	40
Tabla 18. Comparación de características demográficas y clínicas en pacientes con prueba molecular positiva y negativa. ....	42
Tabla 19. Comparación de resultados de laboratorio en pacientes con prueba molecular positiva y negativa. ....	43
Tabla 20. Mortalidad a los nueve meses de seguimiento en subgrupo de pacientes quienes se obtuvo dato de realización de prueba molecular PCR TB .....	44
Tabla 21. Muerte en pacientes con realización o no de prueba molecular PCR TB.....	44
Tabla 22. Muerte según resultado de prueba molecular PCR TB .....	45
Tabla 23. Análisis multivariado por regresión de Cox con desenlace de mortalidad a nueve meses.....	55
Tabla 24. Comparación de características demográficas en pacientes con coinfección TB-VIH en los diferentes estudios internacionales y nacionales. ....	57
Tabla 25. Comparación de presentación clínica de TB en pacientes con coinfección TB-VIH en los diferentes estudios internacionales y nacionales.....	59

Tabla 26. Comparación de los principales métodos diagnósticos microbiológicos para detección de TB en paciente VIH en el Eje cafetero-Colombia.....	61
Tabla 27. Comparación de la mortalidad en pacientes con coinfección TB-VIH en los diferentes estudios nacionales e internacionales .....	63
Tabla 28. Comparación de resultado de prueba molecular PCR TB en coinfección TB-VIH y mortalidad en los diferentes estudios.....	67



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Kaplan Meier de supervivencia global.....	46
Figura 2. Kaplan Meier de supervivencia según sexo.....	47
Figura 3. Kaplan Meier de supervivencia según presencia de coinfección.....	48
Figura 4. Kaplan Meier de supervivencia según presencia de comorbilidad.....	49
Figura 5. Kaplan Meier de supervivencia según presencia de tratamiento ARV.....	50
Figura 6. Kaplan Meier de supervivencia según grupo de tratamiento ARV.....	51
Figura 7. Kaplan Meier de supervivencia según disponibilidad de prueba molecular PCR TB. .....	52
Figura 8. Kaplan Meier de supervivencia según resultado de prueba molecular PCR TB....	53
Figura 9. Kaplan Meier de supervivencia según uso de prueba molecular PCR TB para el diagnóstico. ....	54

## **1. INTRODUCCIÓN**

La tuberculosis (TB) es un problema mundial de salud pública, de acuerdo con el reporte global de casos de la Organización Mundial de la Salud – OMS, se estima que en 2019 causó cerca de 10 millones de casos nuevos y 1,2 millones de muertes en personas sin enfermedad por VIH (Virus de inmunodeficiencia humana) y 208.000 muertes adicionales en pacientes con VIH, por lo cual es una de las diez principales causas de mortalidad en el mundo (1). La Organización Panamericana de la Salud – PAHO, reportó más de 200 mil casos nuevos de tuberculosis en Las Américas para el 2018, de los cuales el 8,2 % presentaron coinfección con VIH (2).

Para el 2018, el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública – SIVIGILA, notificó más de 14 mil casos de tuberculosis, con una incidencia de tuberculosis de 26,9 casos por 100.000 habitantes con una tasa de mortalidad de 1,92 muertes por 100.000 habitantes; para el mismo año, el 9,3% de los casos correspondían a coinfección con VIH. Para Risaralda en 2014, el reporte de coinfección fue de 37,1% (3).

Por todo lo anterior, es de suma importancia conocer las características de los pacientes con coinfección tuberculosis – VIH y los factores asociados a la mortalidad en la ciudad de Pereira, Colombia.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Tuberculosis (TB) es la principal causa de muerte en pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (4). En 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 10 millones de casos incidentes de TB (13% con coinfección VIH) (1), sin embargo existen panoramas más desalentadores en los países endémicos como Sur África donde en el 2014 se reportó que el 66% de pacientes con TB tenían coinfección VIH y de estos cerca de 19.000 casos fueron confirmados como TB-multidrogorresistente (TBC-MDR) (5).

A pesar de la patogénesis casi fatal, la TB es una enfermedad curable siempre y cuando el diagnóstico sea oportuno y conlleve a un tratamiento precoz (6), además la detección del patógeno y su patrón de susceptibilidad a fármacos es crucial para el control de la enfermedad (7). Es por esto que se hace importante un diagnóstico certero en pacientes con sospecha o que vivan en áreas endémicas para TB y así evitar en gran medida el subdiagnóstico de la enfermedad.

Se conoce que cerca del 35% de pacientes con TB en el mundo y alrededor del 75% de TB-MDR son subdiagnosticados inicialmente (8), siendo preocupante esta última, ya que retarda el Tiempo de Inicio de Tratamiento (TTTI por sus siglas en inglés) en TB-MDR (9). Lo anterior conlleva a un problema de salud pública, principalmente en regiones endémicas para TB, ya que se conoce que el diagnóstico tardío de esta enfermedad incrementa el riesgo de mortalidad, drogo-resistencia, falla terapéutica, recaídas y transmisibilidad (8, 9). Además, en pacientes VIH positivos, quienes tienen un grado importante de inmunosupresión, el retardo en el diagnóstico de TB conlleva a un riesgo importante de Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) (10).

El problema no concierne solo a los pacientes, sino también al personal de salud dentro de las Instituciones Prestadoras de Servicios (IPS), ya que se ha demostrado que la falta de un diagnóstico oportuno de TB intrahospitalaria asociado a la falta de aislamiento respiratorio, conlleva a mayor riesgo de transmisibilidad intrahospitalaria tanto a otros pacientes como al personal de salud (11).

Numerosas razones pueden explicar el retardo en el diagnóstico de TB y TB-MDR asociado a pacientes VIH en nuestro medio. La primera razón es la ausencia de síntomas típicos como tos con expectoración, fiebre vespertina y hallazgos al examen físico característicos, lo que conlleva a un cuadro bizarro y atípico de la enfermedad (12). De estos pacientes, cerca de 1/3 son incapaces de proporcionar muestras adecuadas de esputo para llevar a cabo un examen microbiológico (13), además estos pacientes tienen baja incidencia de enfermedad cavitada siendo generalmente paucibacilíferos, se sabe que pacientes con conteo de CD4 > 200 cel/mm<sup>3</sup> tienen 60% menos de carga bacilar mientras que aquellos con CD4 < 200 cel/mm<sup>3</sup> tienen 92% menos comparados con pacientes no VIH (13, 14), lo que

dificulta el diagnóstico en las baciloscopias seriadas (BK), con una sensibilidad para 2 muestras del 26% en pacientes VIH (10).

El uso de Pruebas de Amplificación de Ácidos Nucleicos (NAATs), entre ellos el Xpert® MTB/RIF ha demostrado ser una prueba rápida y efectiva no solo para el diagnóstico de TBC sino también para el hallazgo de resistencia a Rifampicina (15), esta prueba fue aprobada por primera vez por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un test diagnóstico en pacientes con VIH asociado a TBC o sospecha de TBC-MDR, alcanzando una sensibilidad del 89% y especificidad del 99% (6). Sin embargo, el uso de NAATs no es universal en algunas regiones del mundo, lo que puede aumentar la incidencia de TBC o TBC-MDR subdiagnosticada (16).

En los países con bajos y medianos ingresos, la TB es una causa importante de mortalidad en pacientes coinfectados con VIH, en especial en aquellos con estadios avanzados (17). La mortalidad es mayor en los tres primeros meses posteriores al diagnóstico de TB, siendo uno de los factores más importantes el conteo CD4 < 50 cel/mm<sup>3</sup> (18), sin embargo datos contradictorios como una mayor mortalidad en estadios tempranos también se han descrito (19).

Muchos factores se han asociado a desenlaces de mortalidad en pacientes con coinfección tuberculosis-VIH (TB-VIH), entre ellos se encuentran: edad, sexo, estado civil, nivel de educación, peso, estadio de la infección por VIH, presentación clínica de la TB, entre otros (20). Con estos datos se han diseñado puntajes con el fin de determinar el pronóstico a corto y largo plazo de estos pacientes (21).

En nuestro medio se incorporaron las pruebas moleculares para tuberculosis (PCR TB) en el año 2015 en una institución de salud, no siendo universal su utilización. No se conoce aún el impacto en la sobrevivencia de pacientes TB-VIH diagnosticados mediante estas pruebas moleculares comparados con solo pruebas microbiológicas, ya que otros factores pueden impactar la mortalidad a pesar de un diagnóstico oportuno como: tiempo de inicio del tratamiento, adherencia al tratamiento, trámites administrativos o problemas relacionados al sistema de salud.

La gran diversidad de factores asociados a mortalidad y la heterogeneidad encontrada en los diferentes estudios hacen pensar que cada población tiene sus características particulares pronósticas, ya que otras variables pueden alterar el curso de la enfermedad como aquellas dependientes de la atención en servicios de salud, trámites administrativos, adherencia al tratamiento, tiempo de inicio del tratamiento y características sociodemográficas propias. Por lo anterior, se hace importante determinar los factores que permiten predecir la mortalidad en pacientes con coinfección TB-VIH y de esta forma orientar los esfuerzos en estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria con el fin de reducir la morbi-mortalidad.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores que afectan la supervivencia de los pacientes con coinfección TB-VIH en Pereira-Risaralda entre enero de 2014 a diciembre de 2018?

#### 4. JUSTIFICACIÓN

La TB es un problema de salud pública en el mundo con una incidencia de 10 millones de personas y 1,2 millones de muertes (1), la asociación con el VIH empeora el panorama ya que favorece la reactivación de la tuberculosis en personas con infección latente, aumentando 300 veces más el riesgo comparado con la población no VIH (22).

En Pereira, un estudio realizado por Machado *et al.* en 2005 reportó una prevalencia del 3,2% de coinfección TB-VIH con un diagnóstico realizado por métodos microbiológicos en el 80,9% de los casos. La prevalencia baja se pudo explicar por la dificultad del diagnóstico microbiológico en pacientes VIH y por la ausencia de métodos moleculares en ese momento, lo que conlleva a un subdiagnóstico de la enfermedad y por ende alta morbi-mortalidad.

En un estudio realizado en Pereira por Guzmán *et al* en 2017 (23), en una cohorte de 128 pacientes con coinfección TB-VIH se encontró una elevada mortalidad del 42% a los nueve meses de seguimiento, cuyos principales factores predisponentes fueron la edad, el nivel de hemoglobina y la no culminación del manejo anti-TB. Esta elevada mortalidad hace pensar que en nuestra región existen otros factores asociados a desenlaces adversos que se deben indagar a mayor profundidad, evaluando otras variables como el uso de pruebas moleculares para el diagnóstico de TB, de las cuales se ha incrementado su uso en los últimos años.

Los pacientes con coinfección TB-VIH son por lo general vulnerables y dependen en gran medida de un diagnóstico precoz y un tratamiento anti-TB administrado por un sistema de salud sólido que logre un inicio temprano y constante de la terapéutica. Si se suman estas variables a la condición clínica del paciente se podrían detectar otros factores asociados a mortalidad diferentes a los previamente descritos.

El conocimiento de estos factores no solo permite conocer el pronóstico a corto plazo de estos pacientes, sino que le da herramientas al médico tratante para modificarlos o prevenirlos con el fin de mejorar la sobrevida. También, identificar las características relacionadas a mejorar los métodos diagnósticos podría impactar desde el inicio el pronóstico de los pacientes. Dado lo anterior es importante conocer los factores pronósticos en pacientes con coinfección TB-VIH, con el fin de impactar en su sobrevida.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

Identificar los factores asociados a mortalidad en pacientes con coinfección TB-VIH en Pereira-Risaralda entre enero 2014 a diciembre de 2018.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Caracterizar socio-demográfica y clínicamente la población con diagnóstico de TB en paciente VIH positivo.
2. Determinar los factores asociados a la mortalidad en pacientes con coinfección TB-VIH.
3. Describir la positividad y la tendencia de los diferentes métodos diagnósticos usados en el tiempo (baciloscopia, pruebas moleculares, cultivo o biopsia) en pacientes con TB y VIH
4. Estimar el tiempo a evento de mortalidad antes y después de implementación de pruebas moleculares en pacientes TB y VIH.

## **6. MARCO TEORICO**

### **6.1. TUBERCULOSIS**

*Mycobacterium tuberculosis* es un patógeno intracelular facultativo de los macrófagos (24), que afecta a un tercio de la población mundial (2 mil millones de personas) siendo una de las diez principales causas de mortalidad en el mundo; de acuerdo con el reporte global de casos de la Organización Mundial de la Salud – OMS, se estima que en 2018 causó cerca de 10 millones de enfermos y 1,2 millones de muertes (25). La infección por *M. tuberculosis* afecta como primera medida los pulmones, donde los macrófagos y las células dendríticas son infectadas generando una respuesta inmune que puede resolver la infección u ocasionar una tuberculosis pulmonar primaria (26).

El control de la infección por *M. tuberculosis* se logra en la mayoría de los individuos a largo plazo gracias a una respuesta inmune y adaptativa, dando como resultado una infección latente por tuberculosis (26). En pacientes sin infección por VIH, el 5 al 10% presentan reactivación de la infección durante sus vidas. En contraste con el 5 a 15% de los individuos con infección por VIH, en los cuales la reactivación de Tuberculosis latente ocurre en un 10% cada año y su riesgo de reactivación se incrementa cerca de 20 veces. Entre personas con VIH, el riesgo de desarrollar tuberculosis es 26 veces más alto que en la población general, incluso en aquellos con conteos altos de CD4 (27).

### **6.2. COINFECCIÓN TB-VIH**

La presencia de la coinfección VIH – Tuberculosis cambia sustancialmente las características clínicas y el manejo de la tuberculosis. El virus invade las células CD4, principal barrera contra el bacilo, lo que facilita la reactivación endógena de cualquier foco latente, favoreciendo la primoinfección y las reinfecciones (28).

Esta presentación clínica varía de acuerdo al nivel de inmunosupresión, viéndose que ante recuentos de CD4 mayores a 200 células/mm<sup>3</sup> es más frecuente el compromiso pulmonar que el extrapulmonar, con presencia de fiebre, tos y lesiones radiológicas con cavitaciones (29).

En un estudio realizado en el 2011 en Etiopía; se encontró que el recuento de linfocitos CD4 fue un predictor en la coinfección VIH-Tuberculosis; dado que si este se encuentra menor de 200 células/mm<sup>3</sup> el riesgo para la coinfección es de 2,9 veces comparado con un recuento de CD4 mayor a 350 células/mm<sup>3</sup> (29).

En Israel, mediante un estudio de cohorte de tuberculosis, la prevalencia de VIH entre 1999-2011 indica que la tasa de coinfección es del 4,6%, inferior al registrado



en CDC, Canadá y Australia quienes publicaron una prevalencia del 5,5%, 6% y 5% respectivamente (30).

Los casos de tuberculosis extrapulmonar de todos los pacientes con tuberculosis no son estadísticamente diferentes al comparar pacientes con o sin presencia de coinfección TB-VIH ( $p=0,7$ ). No obstante, los pacientes con la coinfección tenían una proporción mayor de tuberculosis ganglionar, miliar y peritoneal comparado con los pacientes VIH negativos (31).

En paciente con esta coinfección, hay mayor susceptibilidad a cepas resistentes, sea por mala adherencia o como consecuencia de problemas sociales. Este hallazgo pone de manifiesto la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz de la tuberculosis en pacientes infectados con VIH, con el fin de evitar resistencia al tratamiento antituberculoso y una mayor propagación de las micobacterias (32).

La coinfección VIH – TB, ya sea tuberculosis latente o activa, es un problema significativo de salud pública. En 2009, se estimaron 1,1 millones de nuevos casos de coinfección en el mundo y 24.000 casos nuevos en la Región de las Américas; una tercera parte del incremento de los casos de tuberculosis a nivel mundial se atribuye a la propagación del VIH (33).

El impacto de la coinfección VIH – TB es bidireccional. Por una parte, la tuberculosis acelera la progresión de la infección por VIH a SIDA mientras que la infección por VIH, al conducir a la declinación de CD4, afecta la presentación clínica y la evolución de la tuberculosis (33).

Diversos estudios han mostrado que algunas características sociodemográficas están asociadas con un mayor riesgo de coinfección, entre estas se encuentra el sexo masculino, la edad entre 20 y 39 años, raza negra y el nivel de educación (34).

En África Subsahariana, dos tercios de los pacientes con tuberculosis tenían coinfección por VIH (34) y la tuberculosis es la causa de muerte de una de cada tres personas con SIDA en el mundo (33).

### **6.3. DIAGNÓSTICO DE TB EN EL PACIENTE VIH**

Para el diagnóstico de la tuberculosis se cuenta con la presencia de criterios clínicos, radiológicos y epidemiológicos, así como también existen métodos de identificación por cultivo del bacilo alcohol resistente de esputo, lavado bronco alveolar, biopsia, estudio de líquido cefalorraquídeo y orina (35).

En pacientes con coinfección VIH y Tuberculosis pulmonar la sensibilidad del esputo es cerca del 20% al 60%, sin embargo, en pacientes con cultivos positivos la sensibilidad puede llegar hasta el 90%. A diferencia de los pacientes VIH positivos

en los cuales esta sensibilidad disminuye, dado que los resultados de esputo y cultivo pueden ser negativos en la mayoría de casos (35, 36).

#### **6.4. PRUEBA MOLECULAR PCR TB EN EL PACIENTE VIH**

Dado la alta prevalencia de tuberculosis y VIH a nivel mundial, a lo largo del tiempo se han creado diferentes tipos de métodos diagnósticos para ellos. Sin embargo, algunos métodos diagnósticos han requerido mayor tiempo para procesar las muestras lo que ha retrasado el tiempo para el diagnóstico y tratamiento además que algunos poseen una baja sensibilidad y especificidad. Desde el 2010 se han implementado pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT) capaces de detectar rápidamente *Mycobacterium tuberculosis*. Estas pruebas han sido tomadas de diferentes muestras clínicas y han demostrado ser altamente eficaces y rápidas aun con entornos de resistencia a medicamentos (37).

El ensayo Xpert MTB / RIF es una prueba basada en la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real totalmente automatizada y está diseñada para la detección rápida y simultánea de *M. tuberculosis* y mutaciones asociadas con la resistencia a la rifampicina (RIF) generalmente en el tiempo de 2 h (38). Este ensayo empezó desde el 2009 en Lituania dada su alta tasas de resistencia a fármacos en Europa. El propósito fue evaluar el rendimiento del ensayo junto con los potenciales beneficios en la detección rápida de la tuberculosis farmacorresistente para poder tomar pautas específicas para cada país basadas en la experiencia clínica y la evaluación de la viabilidad (37). El estudio logró demostrar el buen rendimiento del ensayo con una sensibilidad del 97% y una especificidad superior al 90% lo que fue congruente con las demás pruebas tomadas para cada uno de los pacientes. También se demostró la eficiencia para la población con resistencia a la rifampicina con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 93% (37).

Este ensayo fue aprobado en el 2010 por la Organización mundial de la salud (OMS) como el método diagnóstico inicial para la sospecha de tuberculosis farmacorresistente o asociada al VIH. Este método es implementado por un operador del cual requiere experiencia técnica mínima, lo que permite completar el diagnóstico de Tuberculosis y la evaluación simultánea de la resistencia a la rifampicina (38).

#### **6.5. TRATAMIENTO DE TB EN PACIENTE VIH**

La coinfección de la tuberculosis con el VIH puede ser mortal ya que progresa rápidamente si el tratamiento se retrasa, después de tener una sospecha clínica y

radiográfica de TB en pacientes VIH positivos se justifica el inicio de tratamiento empírico con el esquema de 6 meses de RHZE (isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) (39). Los regímenes de 9 meses se recomiendan en pacientes que tienen un cultivo de esputo positivo después de 2 meses de tratamiento, enfermedad extrapulmonar diseminada o cavitaria grave (39). La terapia antirretroviral es eficaz en reducir el riesgo de tuberculosis, incluso en personas con mayores recuentos de linfocitos CD4. El estudio CIPRA HT001 demostró que la TARV (terapia antirretroviral) a partir de un recuento de CD4 200 a 350 células/mm<sup>3</sup> comparado con recuento menor de 200 células/mm<sup>3</sup> redujo el riesgo de tuberculosis activa en un 50% (40).

## **6.6. RÉGIMEN DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO**

Las Consideraciones para el tratamiento en la coinfección Tuberculosis y VIH-SIDA que nos presenta la Guía de Atención Integral de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar se dividen en dos secciones (28):

- En casos de pacientes VIH positivos con inmunodeficiencia leve/moderada (CD4 >200 mm<sup>3</sup>) y sin ninguna otra enfermedad definitoria de SIDA asociada: 48 dosis diarias (de lunes a sábado), de Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol, seguidos de 48 dosis trisemanales de Rifampicina + Isoniazida.
- Pacientes HIV positivos con inmunodeficiencia grave (CD4 < 200 mm<sup>3</sup>) o con otras enfermedades definitorias de SIDA: Iniciar o continuar el esquema antirretroviral con IP o ITRNN y utilizar el esquema alternativo de tratamiento de la tuberculosis para pacientes con intolerancia o contraindicación a la Rifampicina: 48 dosis diarias (de lunes a sábado), de Isoniazida + Etambutol + Estreptomicina + Pirazinamida, seguidos de diez meses de Etambutol + Isoniazida.

Otras alternativas para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes que están usando IP o ITRNN son:

- Descontinuar el IP o el ITRNN durante el tiempo que dure el tratamiento para la tuberculosis y reintroducirlo en su culminación.
- Descontinuar el IP, prescribir por dos meses Isoniazida + Rifampicina y luego la asociación de Isoniazida + Etambutol por 16 meses, sumando un total de 18 meses de tratamiento. El IP o el ITRNN se puede reintroducir al terminar los dos meses con Isoniazida más Rifampicina.

## **6.7. SINDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE**

Al momento de iniciar el tratamiento antirretroviral de los pacientes VIH+, nos encontramos con un fenómeno llamado Síndrome de Reconstitución Inflamatoria Inmune (IRIS), el cual puede llegar a ser muy grave. Este está caracterizado por un efecto positivo a través de la supresión de Carga viral del VIH y restauración del número de células T CD4 +, sin embargo, puede llevar a una respuesta inflamatoria local y sistémica transitoria, aunque veces grave, dirigida contra una afección conocida (p. Ej., Patógenos oportunistas o enfermedades autoinmunes) en pacientes infectados por VIH poco después del inicio del TAR. Existen varios factores de riesgo que nos pueden hablar de posibles pacientes que puedan sufrir IRIS, el primero, los pacientes con recuentos bajos de linfocitos T CD4 + en el momento del inicio del TAR, seguido de un rápido aumento de los recuentos de CD4 después del TAR. El segundo factor de riesgo es un intervalo corto entre el inicio de la terapia antituberculosa y el TAR. Los recuentos de CD4 deben tenerse en cuenta al decidir el momento óptimo para iniciar el TAR. Para los pacientes con recuentos bajos de linfocitos T CD4 + (50 células /  $\mu$ l, el TAR debe iniciarse entre 2 y 12 semanas después de comenzar el tratamiento contra la tuberculosis). Finalmente, la alta carga viral del VIH-1 es otro factor de riesgo para TB-IRIS y la positividad del cultivo de *M. tuberculosis* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es un factor de riesgo para TBM-IRIS (41).

## **6.8. FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN COINFECCIÓN TB-VIH**

Desde 1990 el tratamiento de la coinfección VIH-Tuberculosis ha tenido un cambio significativo, debido a la introducción temprana de la Terapia antirretroviral, la cual ha demostrado en varios estudios aleatorizados controlados, ser beneficiosa cuando se introduce en los dos primeros meses del tratamiento para la tuberculosis (27). Demostrándose una mayor mortalidad en el grupo pacientes con recuento de linfocitos CD4 menor de 50 células/mm<sup>3</sup> (27). Respecto a la mortalidad asociada a IRIS, un metaanálisis de 40 estudios indica que la incidencia global de IRIS es ~ 18% entre los pacientes con TB asociada al VIH, con una mortalidad atribuible a TB-IRIS de ~ 2%. Los pacientes con meningitis tuberculosa (TBM), sin embargo, tienen un alto riesgo de desarrollar IRIS (47%), con una tasa de mortalidad de hasta el 30% después del desarrollo de este (41).

En el estudio CAMELIA (42), se evaluaron tasas y factores asociados a la mortalidad de pacientes coinfectados por TB-VIH con un recuento de linfocitos menor de 200 células/mm<sup>3</sup>, utilizando dos grupos aleatorizados, uno donde los pacientes tuvieron terapia antirretroviral temprana y el segundo grupo tuvieron terapia antirretroviral tardía. La mortalidad se estimó en el 22,5% de los pacientes; 8,3 muertes por 100 personas/ año en el grupo de pacientes con terapia antirretroviral temprana y 13,8

muerter por cada 100 personas/año en el grupo de terapia antirretroviral tardía  $p=0,0216$ .

Los factores independientes asociados con la mortalidad VIH- TBC en las primeras 26 semanas son: edad, IMC, hemoglobina, la interrupción y resistencia del tratamiento antituberculoso, la forma de presentación como Tuberculosis diseminada. Por lo tanto, la mortalidad por tuberculosis sigue en aumento entre los pacientes infectados por VIH a pesar de la introducción de la terapia antirretroviral (43).

## **6.9. TUBERCULOSIS Y VIH EN COLOMBIA**

En el 2016, el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública notificó en la semana epidemiológica la existencia de 12.749 casos de tuberculosis, los cuales el 81,4 % pertenecían a la forma pulmonar, el 18,4% a las formas extra pulmonares distribuidos en diferentes regiones del país como Amazonas con la mayor incidencia (72,1 casos), seguido de Risaralda (47,2 casos), y Chocó (45,4 casos). La incidencia de tuberculosis fue de 25,7 casos por 100.000 habitantes, además de la tasa de mortalidad a nivel nacional alcanzo 1,92 muertes por 100.000 habitantes de los cuales Guainía y Quindío tiene las altas tasas de mortalidad en el país. En el mismo año se registraron 2.089 casos de coinfección TB-VIH, de los cuales el 73,1 % se manifiestan en forma pulmonar y el 26,8 % a la forma extrapulmonar, de estos casos el 86,3 % se presentaron en personas con diagnóstico previo de VIH (44).

En el 2014 en Risaralda los municipios con más altas tasas de incidencia en tuberculosis fueron Pueblo Rico, Balboa y La Virginia, durante su primer trimestre una un reporte de 14 casos por 100 mil habitantes. Los reportes de coinfección TB/VIH estuvo alrededor del 37,1% de los casos de Tuberculosis que no conocían su estado de coinfección sin embargo, otro 25% de pacientes son convivientes con el VIH. Se destaca que para en 2013, se registró que el 16,3% de los pacientes con tuberculosis eran convivientes con el VIH (45).

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional analítico tipo cohortes que evaluó el tiempo a evento en pacientes con coinfección TB-VIH. Se hizo seguimiento durante el tiempo de tratamiento para TB y se evaluó el desenlace primario.

### **7.2. POBLACIÓN**

Conjunto de registros de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de TB y VIH que se encuentran en el programa de Tuberculosis en 8 centros de atención de la ciudad de Pereira entre 2014 a 2018

### **7.3. MUESTRA**

Este proyecto no calculó muestra ya que se incluyeron todos los registros de pacientes con diagnóstico de TB y VIH.

### **7.4. UNIDAD DE ANÁLISIS**

Registro de historia clínica de paciente con diagnóstico de TB y VIH.

### **7.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron todos los registros de pacientes que se encuentren en el programa de VIH y que tuvieran coinfección con TB, independiente de la edad y sexo, diagnosticados por cualquier prueba microbiológica incluyendo moleculares, entre los años 2014 a 2018.

### **7.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Registros con información incompleta o dudosa que no permitieron el análisis de la información.

## **7.7. DESENLACE PRIMARIO**

El desenlace primario fue la muerte asociada a TB-VIH que fue corroborada en la historia clínica o mediante llamadas telefónicas a los pacientes para determinar su estado al cierre del tiempo de exposición. Se define la censura como aquellas muertes por causa externa o accidental no relacionadas a TB-VIH durante el seguimiento. También se consideran registros censurados los que corresponden a pacientes que terminaron el seguimiento y no presentaron el desenlace y aquellos que se perdieron durante el seguimiento y de los cuales no se tiene fecha de la última consulta.

## **7.8. VARIABLES INDEPENDIENTES**

Las variables sociodemográficas fueron: edad, sexo, peso, régimen de afiliación, lugar de procedencia.

Las variables clínicas: diagnóstico previo o concomitante de VIH (previo más de 6 meses del diagnóstico de Tuberculosis y concomitante menos de 6 meses o al mismo tiempo del diagnóstico de tuberculosis), recuento de linfocitos CD4 y carga viral al momento del diagnóstico de Tuberculosis; fecha de sospecha de Tuberculosis, presentación clínica de la Tuberculosis (pulmonar y extra pulmonar), métodos diagnósticos: Microbiológico (baciloscopia, cultivo, biopsia, test ADA, Gen xpert), manifestaciones clínicas, por imagen y epidemiológicas. Presencia de otras coinfecciones oportunistas (neumocistosis, toxoplasmosis, micosis profundas entre otras), la presencia de comorbilidades (enfermedad médica), tratamiento antituberculoso y tiempo de inicio de tratamiento, tratamiento antirretroviral.

Finalmente se tuvo en cuenta las condiciones al egreso del programa de Tuberculosis: terminado, curado, pérdida en el seguimiento y fracaso.

## **7.9. PLAN DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Se utilizó un instrumento para la recolección de la información con las variables ya mencionadas. Se realizó búsqueda en base de datos de la Secretaria de Salud Departamental de los pacientes adscritos a los programas de Tuberculosis y VIH. Una vez identificados, se revisaron las historias clínicas de las diferentes Instituciones Prestadoras de Salud tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio.

## **7.10. PLAN DE ANÁLISIS**

Se realizó un análisis exploratorio de datos para identificar errores y valores extremos, y con base en esto se hicieron ajustes correspondientes en la base de datos. Se corrieron las pruebas de normalidad según el test de Shapiro-Wilk para evaluar los supuestos de normalidad, si las distribuciones cumplen los supuestos de normalidad se corrieron estadísticas paramétricas de lo contrario se corrieron estadísticas no paramétricas. Las variables continuas fueron resumidas a través del cálculo de medias, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico según sigan una distribución normal. Las variables categóricas fueron calculadas en términos absolutos y a través de proporciones. Las comparaciones entre medias de variables continuas se realizaron por la prueba de Student o la prueba de ANOVA si las variables tenían distribución normal. Las variables continuas con distribución no normal fueron comparadas por test de mediana o prueba de Kruskal-Wallis. Las comparaciones entre proporciones fueron hechas por la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables de importancia clínica fueron incluidas en un modelo de regresión de Cox para el análisis multivariado con el fin de encontrar los factores pronósticos asociados a mortalidad, el desenlace fue la muerte y se definieron asociaciones estadísticas importantes con un intervalo de confianza del 95%. En el análisis de regresión de Cox, se incluyeron las variables que fueron significativas en el análisis bivariado, las que tuvieron un valor de  $p < 0,2$  y aquellas con plausibilidad clínica.

El análisis de supervivencia se hizo con todos los pacientes con coinfección TB-VIH con el fin de identificar cuáles son los días en los que existe mayor riesgo de muerte. De acuerdo al comportamiento de los riesgos de muerte (Hazard ratio) en el tiempo se realizó una regresión de Cox. Un análisis de subgrupos se hizo con los pacientes con coinfección por TB-VIH diagnosticados por pruebas moleculares vs otros tipos de métodos diagnósticos como el cultivo y se siguieron en el tiempo que dura el tratamiento para TB hasta que ocurra el desenlace. La estimación de la probabilidad acumulada de muerte y la tasa de peligro se calculó por el método de Kaplan-Meier y la prueba Log Rank para la comparación de las supervivencias entre cada uno de los grupos expuestos a un método diagnóstico.



## **8. ASPECTOS BIOÉTICOS**

En la presente investigación se tuvieron en cuenta los aspectos bioéticos contemplados en la legislación colombiana. Con tal motivo, se considera la Resolución 008430 de 1993 donde se establecen los parámetros científicos, técnicos y administrativos para la investigación en salud.

De acuerdo a dicha Resolución, este proyecto se clasifica en la categoría de investigación sin riesgo, como está estipulado en el Capítulo 1, Artículo 11, donde se define esta categoría como “los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio”

## 9. RESULTADOS

### 9.1. ANALISIS UNIVARIADO

#### 9.1.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CONDICIÓN DE INGRESO AL PROGRAMA TB

En total entre enero 1 de 2014 y diciembre 31 de 2018 se encontraron 213 pacientes con coinfección TB-VIH. Debido a datos inconsistentes de 1 registro se decidió retirarlo de la base de datos, quedando un total de 212 pacientes a analizar.

Se encontró una predominancia en el sexo masculino (n=169; 79,7%). La edad promedio fue de  $37,8 \pm 14,4$  años con mínimo de 6 años y máximo de 79 años. La mediana del peso fue de 53,3 kg (Rango intercuantil-RIC 47-62). El 93,4% (n=198) procedían de áreas urbanas, siendo el régimen subsidiado más común en un 60,4% (n=128) de los registros y un régimen contributivo de 25% (n=53). Del total de registros, 33 (15,6%) correspondían a pacientes en condición de calle y 3 (1,4%) en condición de desplazamiento. La mayoría correspondían a casos nuevos de TB (n=174; 82,1%), seguido de casos posterior a recaída o abandono (10% cada una aproximadamente).

Respecto a la condición de VIH, se obtuvo que 42% (n=89) tenían un diagnóstico concomitante (es decir entre 1 mes antes y 1 mes después del diagnóstico de TB) y el 56,1% (n=119) tenían diagnóstico previo de VIH (más de 1 mes antes del diagnóstico de TB). De todos los pacientes el 60,8% (n=129) recibieron terapia antirretroviral.

Tabla 1. Características sociodemográficas y condición al ingreso programa tuberculosis

Característica	Frecuencia (n = 212)	%
<i>Sexo</i>		
Sexo masculino	169	79,7
<i>Edad (años) - media <math>\pm</math> DE</i>		
0-18 años	5	3,3
19-40 años	127	59,9
41-60 años	17	28,3
>60 años	11	8,5
<i>Procedencia</i>		
Procedencia área urbana	198	93,4

<i>Régimen de afiliación</i>		
Subsidiado	128	60,4
Contributivo	53	25
Vinculado	29	13,7
Especial	2	0,9
<i>Grupo poblacional</i>		
Habitante de calle	33	15,6
Desplazado	3	1,4
<i>Peso (kg) - mediana (RIC)</i>	53,3 (47-62)	
19-39 kg	7	3,3
40-59 kg	134	63,2
60-79 kg	66	31,1
≥ 80 kg	5	2,4
<i>Condición de ingreso a TB</i>		
Caso nuevo	174	82,1
Recaída	19	9
Abandono	17	8
Fracaso	2	0,9
<i>Diagnóstico de VIH</i>		
Concomitante	89	42
Previo	119	56,1
No previo	4	1,9

DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartílico, kg: Kilogramo, TB: Tuberculosis, VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

### 9.1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, OTRA COINFECCIÓN DIFERENTE A TB Y COMORBILIDAD

La presentación más común de TB en los pacientes fue el compromiso pulmonar aislado (n=136; 64,2%), con un compromiso extrapulmonar aislado de 28,8% (n=61) y mixto de 7,1% (n=15).

El compromiso extrapulmonar más común fue la presentación meníngea en el 10,4% (n=22) del total de pacientes y 28,9% de las tuberculosis extrapulmonares. Seguido del pleural y el ganglionar (en ese orden) con una frecuencia de 6,1% y 5,2% respectivamente para el total de pacientes y 22,4% y 17,1% respectivamente para el compromiso extrapulmonar.

El 40,6% (n=86) de los pacientes presentaron coinfecciones, siendo la sífilis la condición acompañante más común seguido por pneumocistosis y candidiasis, correspondientes al 20,9%, 19,8% y 15,1% (de los pacientes con coinfecciones)

respectivamente. El 14% de los pacientes presentaron una micosis profunda concomitante.

Del total de pacientes, el 9,9% (n=21) presentaron comorbilidades, siendo la bacteriemia la más común (23,8% de los pacientes con comorbilidades) seguido de HTA, DM2 e hipotiroidismo (19% cada una).

**Tabla 2. Características clínicas, otra coinfección diferente TB y comorbilidad**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia (n = 212)</b>	<b>%</b>
<i>Presentación clínica TB</i>		
Pulmonar	136	64,2
Extrapulmonar	61	28,8
Mixta	15	7,1
<i>Presentación extrapulmonar</i>		
Ganglionar	17	22,4
Meníngea	22	28,9
Miliar	11	14,5
Peritoneal	6	7,9
Pleural	13	17,1
Pericárdica	1	1,3
Mixta	6	7,9
<i>Coinfecciones</i>		
Presencia de coinfección	86	40,6
<i>Tipo de coinfección</i>		
Sífilis	18	20,9
Pneumocistosis	17	19,8
Toxoplasmosis	10	11,6
Micosis profunda	12	14
Candidiasis	13	15,1
Neurosífilis	5	5,8
Mixta	11	12,8
<i>Comorbilidades</i>		
Presencia de comorbilidad	21	9,9
<i>Tipo de comorbilidad</i>		
HTA	4	19
DM2	4	19
Hipotiroidismo	4	19
ICC	1	4,8
Bacteriemia	5	23,8
TEP	1	4,8

TB: Tuberculosis, HTA: Hipertensión, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, ICC: Insuficiencia cardíaca crónica, TEP: Tromboembolismo pulmonar.

### 9.1.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y DE LABORATORIO POSITIVO

De los 212 registros analizados se obtuvieron datos de diagnóstico presuntivo de 178 pacientes y de diagnóstico microbiológico en 171 pacientes, el resto de datos (n=34 y n=41 respectivamente) fueron datos perdidos o que no se encontraron en los registros de historia clínica, por lo cual se realizó el análisis de acuerdo a los registros obtenidos.

Cerca de la mitad de los pacientes (n=88; 49,4%) se hizo el diagnóstico presuntivo por medio de la combinación de la sospecha clínica y radiológica sin nexo epidemiológico y el 25,8% (n=46) se hizo con la combinación de los tres anteriores.

De acuerdo a la positividad de los métodos microbiológicos, la presencia de baciloscopia positiva aislada fue el más frecuente (n=49; 28,7%), seguido por la combinación baciloscopia, cultivo y PCR TB en un 22,8% (n=39). Solo el 5,8% (n=10) de los pacientes fueron diagnosticados con la positividad aislada de PCR TB y el 21,2% (n=45) de los pacientes tuvieron positividad de PCR TB ya sea aislada o en combinación con otra prueba. La combinación de baciloscopia + cultivo se usó en el 12,9% (n=22) de los pacientes. La histopatología se usó y fue positiva en el 6,4% (n=11) de los casos.

**Tabla 3. Métodos diagnósticos y de laboratorio positivo**

Característica	Frecuencia (n = 178)	%
<i>Diagnóstico presuntivo</i>		
<i>Solo un criterio</i>		
Clínico (C)	14	7,9
Radiológico (R)	5	2,8
Epidemiológico (E)	4	2,2
<i>Criterios combinados</i>		
C + R	88	49,4
R + E	5	2,8
C + E	16	9
C + R + E	46	25,8

Característica	Frecuencia (n = 171)	%
<i>Diagnóstico microbiológico</i>		
<i>Resultados aislados</i>		
Baciloscopia (B)	49	28,7
Cultivo (C)	17	9,9
PCR TB (P)	10	5,8
Histología (H)	11	6,4
ADA (A)	9	5,3
<i>Resultados combinados</i>		
B + C	22	12,9
C + P	7	4,1
B + C + P	39	22,8
Otras	7	4

PCR TB: Prueba molecular para tuberculosis, ADA: Adenosin Deaminasa

#### 9.1.4. RESISTENCIA A LA TERAPIA ANTITUBERCULOSA

El 6,1% (n=13) de los casos TB-VIH presentaron resistencia a la terapia antituberculosa. Las pruebas usadas para la detección de resistencia a la terapia anti tuberculosa fue el método automatizado de cultivo líquido (BACTEC MGIT960) y para la detección de resistencia a la rifampicina, prueba molecular por Gen Xpert –MTB/RIF. El 70,8% (n=150) de los casos no presentaron resistencia a la terapia y el porcentaje restante (n=49; 23,1%) no se les realizó, no fue posible aislar el microorganismo para la realización de pruebas de resistencia o no fue reportado en la historia clínica.

**Tabla 4. Resistencia a tratamiento antituberculoso**

Característica	Frecuencia (n = 212)	%
Ausencia de resistencia	150	70,8
Presencia de resistencia	13	6,1
No se realizó prueba	49	23,1

### 9.1.5. REPORTES DE HEMOGRAMA, CARGA VIRAL Y LINFOCITOS CD4

Los valores promedios o medianas de los exámenes de laboratorios realizados al momento del diagnóstico de la TB fueron: Hemoglobina  $10,3 \pm 2,5$  g/dL, Leucocitos  $6.716 \pm 4.321$  cel/mL, Linfocitos  $1.230 \pm 1.199$  cel/mL, Plaquetas  $256.646 \pm 141.608$  cel/mL, Conteo de CD4 88 cel/mL (RIC 34-190) y Carga viral VIH 180.303 copias/mL (RIC 34.919-623.639).

El 58,5% (n=124) de los pacientes tuvieron un recuento CD4 < 200 cel/mL y el 25% (n=53) fueron menor a 50 cel/mL. Respecto a la carga viral, solo el 5,2% (n=11) de los pacientes presentaban un Carga viral indetectable (<50 copias/mL) al momento del diagnóstico de TB.

En 15 pacientes no se logró encontrar los valores de laboratorios básicos, posiblemente por muerte temprana o por ausencia de reportes en las historias clínicas, por otro lado, en 49 registros no se lograron encontrar datos de conteo de CD4 y Carga viral VIH, esto explicado posiblemente por la presencia de diagnóstico concomitante TB-VIH o ausencia de registro.

**Tabla 5. Resultados de laboratorio hemograma**

Característica	Frecuencia (n = 212)	%*
<i>Hemoglobina (g/dL) - media <math>\pm</math> DE</i>	10,2 $\pm$ 2,5	
< 7 g/dL	10	5,7
7-9,9 g/dL	30	42
$\geq$ 10 g/dL	49	45,8
<i>Leucocitos (cel/mL) - media <math>\pm</math> DE</i>	6.716,3 $\pm$ 4.321,9	
<4.000 (cel/mL)	52	24,5
4.000 - 10.000 (cel/mL)	112	52,8
$\geq$ 10.000 (cel/mL)	34	16
<i>Linfocitos (cel/mL) - media <math>\pm</math> DE</i>	1.230 $\pm$ 1.199,8	
<1.500(cel/mL)	146	68,9
$\geq$ 1.500 (cel/mL)	51	24,1
<i>Plaquetas (cel/mL) - media <math>\pm</math> DE</i>	256.646,9 $\pm$ 141.608,4	
< 150.000 (cel/mL)	40	18,9
150.000 - 450.000	132	62,3
> 450.000 (cel/mL)	25	11,8

\*Los porcentajes faltantes corresponden a datos perdidos, aproximadamente 7%, DE: Desviación estándar

**Tabla 6. Carga viral y Recuento de linfocitos CD4 al momento del diagnóstico de TB**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia (n = 212)</b>	<b>%</b>
<i>Carga viral(copias/mL) - mediana (RIC)</i>	180303 (34.919,5 - 623.639,25)	
<i>Carga viral indetectable</i>	11	5,2
<i>Recuento de CD4 (cel/mL) - mediana (RIC)</i>	88 (34-190)	
<50 (cel/mL)	53	25
50-100 (cel/mL)	35	16,5
100-200 (cel/mL)	36	17
>200 (cel/mL)	39	18,4

RIC: Rango Intercuantil

### 9.1.6. TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL

De la totalidad de pacientes, el 39,2% (n=83) no tuvieron tratamiento antirretroviral o no fueron registrados en las historias clínicas. Los esquemas antirretrovirales más frecuentemente usados en orden descendente fueron: TDF/FTC/EFV (n=55; 42,6%), ABC/3TC/EFV (n=21; 16,3%) y AZT/3TC/EFV (n=14; 10,9%). Siendo los menos frecuentes AZT/3TC/RAL, ABC/3TC/NVP, ABC/DDI/RAL y TDF/FTC/DRV/r (cada uno: n=1; 0,8%).

**Tabla 7. Presencia de tratamiento antirretroviral**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia (n = 212)</b>	<b>%</b>
Presencia de tratamiento ARV	129	60,8
Ausencia de tratamiento ARV	83	39,2

ARV: antirretroviral

**Tabla 8. Esquema antirretroviral utilizado**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia (n = 129)</b>	<b>%</b>
<i>Esquema de terapia ARV</i>		
AZT/3TC/EFV	14	10,9
ABC/3TC/EFV	21	16,3
TDF/FTC/EFV	55	42,6
AZT/3TC/LPV/r	6	4,7



ABC/3TC/RAL	5	3,9
ABC/3TC/LPV/r	4	3,1
TDF/FTC/RAL	11	8,5
TDF/FTC/LPV/r	2	1,6
AZT/3TC/NVP	2	1,6
AZT/3TC/RAL	1	0,8
ABC/3TC/NVP	1	0,8
ABC/DDI/RAL	1	0,8
TDF/FTC/ATV/r	3	2,3
ABC/3TC/ATV/r	2	1,6
TDF/FTC/DRV/r	1	0,8

ARV: antirretroviral, AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, EFV: Efavirenz, ABC: Abacavir, TDF: Tenofovir disoproxil fumarato, FTC: Emtricitabina, LPV: Lopinavir, RAL: Raltegravir, NVP: Nevirapina, DDI: Didanosina, ATV: Atazanavir, DRV: Darunavir, /r: Ritonavir

### 9.1.7. TERMINACIÓN DEL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS

De la totalidad de los registros de los pacientes 20,3% (n=43) terminaron tratamiento antituberculoso, pero solo se registraron en el 11,3% (n=24) la presencia de curación. El 40,1% (n=85) de los pacientes no terminaron el tratamiento (debido a muerte, reacciones adversas u otros). El resto de pacientes tuvieron pérdida de seguimiento o fracaso.

**Tabla 9: Terminación del programa de tuberculosis**

Característica	Frecuencia (n = 212)	%
No terminado	85	40,1
Terminado	43	20,3
Pérdida de seguimiento	21	9,9
Curado	24	11,3
Fracaso	10	4,7
Aún en tratamiento	29	13,7

### 9.1.8. DESENLACE: MUERTE

De la totalidad de pacientes con coinfección TB-VIH el 40,6% (n=86) fallecieron durante el seguimiento a nueve meses. Siendo censurados aquellos pacientes que llegaron vivos al final del seguimiento, así como también aquellos que se perdieron y fracasaron al tratamiento anti tuberculoso.

**Tabla 10. Mortalidad a los nueve meses de seguimiento**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia (n = 212)</b>	<b>%</b>
Muertos	86	40,6
Vivos	126	59,4

## **9.2. ANÁLISIS BIVARIADO:**

### **9.2.1. DESENLACE DE MUERTE COMPARADO CON CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CONDICIÓN DE INGRESO AL PROGRAMA TB Y DIAGNÓSTICO PREVIO DE VIH.**

De los pacientes que presentaron el desenlace de mortalidad durante el seguimiento de 9 meses posterior al diagnóstico de TB el 74,4% (n=64) eran de sexo masculino sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,113$ ) en comparación con el sexo femenino.

Respecto a la procedencia y el desenlace de mortalidad, 79 pacientes (91,9%) provenían del área urbana y solo 7 pacientes (8,1%) provenían del área rural con una  $p=0,457$ . Hubo diferencia estadísticamente significativa respecto a la edad y el desenlace de muerte, encontrándose una media de edad de  $40,9 \pm 15,3$  años en los pacientes que presentaron el desenlace fatal contra  $35,8 \pm 13,4$  años en los pacientes que no lo presentaron ( $p=0,023$ ).

El 100% (n=3) de los pacientes en condición de desplazamiento y el 54,5% (n=18) en condición de habitante de calle fallecieron obteniendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,011$ ) respecto a pacientes sin estas condiciones. Al realizar la categorización de esta variable en pacientes vulnerables (desplazados y habitantes de la calle) vs no vulnerables (sin ninguna de las condiciones anteriores) se encontró que el primer grupo correspondieron a 36 pacientes con una mortalidad del 58,3% (n=21) la cual tuvo una diferencia estadísticamente significativa con la mortalidad del grupo no vulnerable (n=65, 36,9%) con un valor de  $p=0,017$ . No hubo diferencias significativas respecto al régimen de afiliación.

Por otro lado, el promedio de peso en los pacientes que fallecieron fue menor comparado con los que no fallecieron:  $53,8 \pm 10,2$  kg vs  $55,0 \pm 11,4$  kg respectivamente, sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,509$ ).

Si hubo diferencia significativa respecto a mortalidad y el momento de diagnóstico de VIH, con una mortalidad del 49,4% (n=44) para pacientes con diagnóstico concomitante, 35,3% (n=42) para pacientes con diagnóstico previo y 0,0% (n=0)

para pacientes con diagnóstico no previo, con una  $p=0,015$ . Sin embargo, al realizar la categorización en pacientes con diagnóstico previo comparado con diagnóstico no previo (es decir pacientes con diagnóstico concomitante y posterior a un mes del diagnóstico de TB) se encontró que el primer grupo ( $n=119$ ) presentaron un desenlace de mortalidad en el 35,3% ( $n=42$ ) de los casos mientras que en el grupo de diagnóstico no previo ( $n=93$ ) se reportó una mortalidad en el 47,3% ( $n=44$ ) de los casos, sin demostrar una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,077$ ). Por otro lado, no hubo diferencia significativa respecto a la condición de ingreso al programa de TB ( $p=0,212$ ).

**Tabla 11. Muerte según características sociodemográficas, condición ingreso TB, diagnóstico previo de VIH.**

Característica	Vivos n=126	Muertos n=86	Valor de p
Sexo - n (%)			
Sexo masculino	105 (62,1)	64 (37,9)	0,113
Sexo femenino	21 (48,8)	22 (51,2)	
Procedencia - n (%)			
Urbano	119 (60,1)	79 (39,9)	0,457
Rural	7 (50,0)	7 (50,0)	
Edad (años) - media ± DE	35,8 ± 13,4	40,9 ± 15,3	0,023
Peso (kg) - media ± DE	55,0 ± 11,4	53,8 ± 10,2	0,509
Grupo poblacional - n (%)			
Vulnerable	15 (41,7)	21 (58,3)	0,017
No vulnerable	111 (63,1)	65 (36,9)	
Régimen de afiliación - n (%)			
Contributivo	36 (67,9)	17 (32,1)	0,467
Subsidiado	74 (57,8)	54 (42,2)	
Vinculado	15 (51,7)	15 (48,3)	
Especial	1 (50,0)	1 (50,0)	
Diagnóstico de VIH - n (%)			
Previo	77 (64,7)	42 (35,3)	0,077
No previo	49 (52,7)	44 (47,3)	
Condición de ingreso a TB - n (%)			
Caso nuevo	100 (57,5)	74 (42,5)	0,212
Recaída	11 (57,9)	8 (42,1)	
Abandono	14 (82,4)	3 (17,6)	
Fracaso	1 (50,0)	1 (50,0)	

DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartílico, kg: Kilogramo, TB: Tuberculosis, VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

### **9.2.2. DESENLACE DE MUERTE COMPARADO CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

De los pacientes que fallecieron el 66,3% (n=57) correspondían a la presentación clínica de TB pulmonar mientras que 26,7% (n=23) fueron TB extrapulmonar, el porcentaje restante correspondían a los pacientes con manifestación mixta. No hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,855$ ). El 83,3% (n=5) de pacientes con TB peritoneal, el 63,6% (n=14) de los pacientes con TB meníngea y el 45,5% (n=5) de los pacientes con TB miliar fallecieron, correspondiendo al 17,2%, 48,3% y 17,2% de los casos de mortalidad en pacientes con TB extrapulmonar respectivamente. De los pacientes con TB ganglionar ninguno presentó desenlace fatal.

Respecto a la presencia de coinfecciones, el 52,3% (n=45) de los pacientes que si presentaron una coinfección diferente a TB-VIH murieron en el seguimiento a diferencia del 32,5% (n=41) de los que no tenían coinfecciones, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,004$ ). La coinfección relacionada con mayor mortalidad fue la combinación de sífilis y pneumocistosis donde los dos pacientes fallecieron, seguido de la pneumocistosis sola con un fallecimiento del 70,6% (n=12) de estos pacientes.

También se encontró una diferencia significativa respecto a la presencia de comorbilidades ( $p= 0,036$ ) para pacientes con presencia de alguna comorbilidad, siendo la HTA, falla cardíaca y el TEP las condiciones más asociadas a mortalidad dada la presencia del desenlace fatal en la totalidad de estos pacientes (n=4, 1 y 1 respectivamente). Siendo la HTA la única comorbilidad que evidenció diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ).

Respecto al método de diagnóstico presuntivo y microbiológico realizado, no se encontraron diferencias estadísticas entre los diferentes métodos ( $p=0,231$  y  $p=0,384$  respectivamente). Al igual que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar mortalidad y presencia de resistencia a medicamentos antituberculosos ( $p=0,779$ ).

**Tabla 12. Muerte según las características clínicas**

Característica	Vivos n=126	Muertos n=86	Valor de p
Presentación de TB - n (%)			
Pulmonar	79 (58,1)	57 (41,9)	0,855
Extrapulmonar	38 (62,3)	23 (37,7)	
Mixta	9 (60)	6 (40)	
Tipo de TB extrapulmonar - n (%)			
Ganglionar	17 (100,0)	0 (0)	--
Meníngea	8 (36,4)	14 (63,6)	
Miliar	6 (54,5)	5 (45,5)	
Peritoneal	1 (16,7)	5 (83,3)	
Pleural	11 (84,6)	2 (15,4)	
Combinada	4 (57,1)	3 (42,9)	
Presencia de coinfección - n (%)			
Con presencia de coinfección	41 (47,7)	45 (52,3)	0,004
Sin presencia de coinfección	85 (67,5)	41 (32,5)	
Tipo de coinfección - n (%)			
Sífilis	12 (66,7)	6 (33,3)	--
Pneumocistis	5 (29,4)	12 (70,6)	
Toxoplasmosis	4 (40,0)	6 (60,0)	
Micosis profunda	6 (50,0)	6 (50,0)	
Candidiasis	6 (46,2)	7 (53,8)	
Neurosífilis	0 (0,0)	2 (100,0)	
Combinada	8 (57,1)	6 (42,9)	
Presencia de comorbilidad - n (%)			
Con presencia de comorbilidad	8 (38,1)	13 (61,9)	0,036
Sin presencia de comorbilidad	118 (61,8)	73 (38,2)	
Tipo de comorbilidad- n (%)			
HTA	0 (0,0)	4 (100,0)	0,003
DM2	2 (50,0)	2 (50,0)	0,187
Hipotiroidismo	3 (75,0)	1 (25,0)	0,633
ICC	0 (0,0)	1 (100,0)	0,225
Bacteriemia	3 (60,0)	2 (40,0)	0,979
TEP	0 (0,0)	1 (100,0)	0,342
Combinada	0 (0,0)	2 (100,0)	-

TB: Tuberculosis, HTA: Hipertensión, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, ICC: Insuficiencia cardíaca crónica, TEP: Tromboembolismo pulmonar.

### 9.2.3. DESENLACE DE MUERTE COMPARADO CON RESULTADOS EN LABORATORIO CLÍNICO:

Respecto a los resultados del hemograma, se encontró diferencia estadísticamente significativa en nivel de hemoglobina, linfocitos y plaquetas respecto al desenlace fatal a 9 meses. La media de estas variables en pacientes fallecidos fue de:  $9,3 \pm 2$  g/dL,  $903,7 \pm 782,0$  cel/mL y  $212.166 \pm 137.039,4$  cel/mL respectivamente.

**Tabla 13. Muerte según valores de hemograma**

Característica	Vivos n=126	Muertos n=86	Valor de p
<i>Nivel de hemoglobina (g/dL) - media <math>\pm</math> DE</i>	$10,9 \pm 2,6$	$9,3 \pm 2$	0,000
<i>Nivel de leucocitos (cel/mL) - media <math>\pm</math> DE</i>	$6.526,8 \pm 3.743$	$6.973,7 \pm 5.014,1$	0,857
<i>Nivel de linfocitos (cel/mL) - media <math>\pm</math> DE</i>	$1.472,6 \pm 1.388,2$	$903,7 \pm 782,0$	0,000
<i>Nivel de plaquetas (cel/mL) - media <math>\pm</math> DE</i>	$289.712,4 \pm 136.339,6$	$212.166 \pm 137.039,4$	0,000

DE: Desviación estándar

No hubo diferencia significativa respecto a la presencia de carga viral indetectable con el desenlace fatal (39,1% de mortalidad en pacientes sin carga viral indetectable vs 36,4% de pacientes con carga viral indetectable;  $p=0,602$ ). Sin embargo, los pacientes que fallecieron si se encontraban con una carga viral significativamente más alta al comparar con pacientes que no fallecieron ( $p=0,008$ ).

Respecto al recuento de linfocitos CD4, la mediana en pacientes fallecidos fue de 71 (RIC 115,5) en comparación de 102 (RIC 191) en pacientes vivos, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,013$ ).

**Tabla 14. Muerte según estado inmunológico y virológico del VIH**

Característica	Vivos n=126	Muertos n=86	Valor de p
<i>Estado de carga viral- n (%)</i>			
Carga viral indetectable	7 (63,6)	4 (36,4)	0,602
Carga viral detectable	98 (60,9)	63 (39,1)	
<i>Carga viral (copias/mL) - mediana (RIC)</i>	105.874 (374.136)	309.815 (778.763)	0,008

<i>Recuento de CD4 (cel/mL) - mediana (RIC)</i>	102 (191)	71 (115,5)	0,013
<50 (cel/mL) – (%)	27 (50,9)	26 (49,1)	
50-99 (cel/mL) – (%)	23 (65,7)	12 (34,3)	
100-200 (cel/mL) – (%)	21 (58,3)	15 (41,7)	
>200 (cel/mL) – (%)	32 (82,0)	7 (18,0)	

RIC: Rango intercuantil

#### 9.2.4. DESENLACE DE MUERTE COMPARADO CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:

Respecto al tratamiento antirretroviral, los pacientes quienes recibían el tratamiento correspondían al 74,6% (n=94) de los vivos y los que no recibían tratamiento correspondían al 59,3% (n=51) de los muertos, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa (p= 0,000).

**Tabla 15. Muerte según tratamiento antirretroviral**

<b>Característica</b>	<b>Vivos n=126</b>	<b>Muertos n=86</b>	<b>Valor de p</b>
<i>Tratamiento ARV – n (%)</i>			
Presencia de tratamiento ARV	94 (72,9)	35 (27,1)	0,000
Ausencia de tratamiento ARV	32 (38,6)	51 (61,4)	

ARV: antirretroviral.

Según el tipo de esquema ARV, de los 129 pacientes que recibieron esta terapia, se encontró que los más asociados a ausencia de desenlace fatal durante el seguimiento de nueve meses fueron: TDF/FTC/EFV y ABC/3TC/RAL en el 80% de los casos cada uno. Los que se asociaron a mayor mortalidad en posición descendente fueron TDF/FTC/RAL (n=4; 36,4%), AZT/3TC/EFV (n=5; 35,7%), AZT/3TC/LPV/r (n=2; 33%) y ABC/3TC/EFV (n=6; 28,6%). Sin embargo, al categorizar los diferentes esquemas en tres variables según el grupo farmacológico usado diferente a los dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa: Grupo 1 (terapia con base en inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa), Grupo 2 (terapia con base en inhibidor de proteasa) y Grupo 3 (terapia con base en inhibidor de integrasa) se evidenció que los porcentajes de mortalidad fueron 23,7% (n=22), 44,4% (n=8) y 27,8% (n=5) respectivamente, demostrando una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p= 0,000.

**Tabla 16. Muerte según esquema de tratamiento antirretroviral**

Característica	Vivos n=94	Muertos n=35
<i>Esquema de terapia ARV - n (%)</i>		
AZT/3TC/EFV	9 (64,3)	5 (35,7)
ABC/3TC/EFV	15 (71,4)	6 (28,6)
TDF/FTC/EFV	44 (80,0)	11 (20,0)
AZT/3TC/LPV/r	4 (66,7)	2 (33,3)
ABC/3TC/RAL	4 (80,0)	1 (20,0)
ABC/3TC/LPV/r	2 (50,0)	2 (50,0)
TDF/FTC/RAL	7 (63,6)	4 (36,4)
TDF/FTC/LPV/r	0 (0,0)	2 (100,0)
AZT/3TC/NVP	2 (100,0)	0 (0,0)
AZT/3TC/RAL	1 (100,0)	0 (0,0)
ABC/3TC/NVP	1 (100,0)	0 (0,0)
ABC/DDI/RAL	1 (100,0)	0 (0,0)
TDF/FTC/ATV/r	2 (66,7)	1 (33,3)
ABC/3TC/ATV/r	1 (50,0)	1 (50,0)
TDF/FTC/DRV/r	1 (100,0)	0 (0,0)

ARV: antirretroviral, AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, EFV: Efavirenz, ABC: Abacavir, TDF: Tenofovir disoproxil fumarato, FTC: Emtricitabina, LPV: Lopinavir, RAL: Raltegravir, NVP: Nevirapina, DDI: Didanosina, ATV: Atazanavir, DRV: Darunavir, /r: Ritonavir

**Tabla 17. Muerte según grupo de esquema de tratamiento antirretroviral**

Característica	Vivos n=94	Muertos n=35
<i>Esquema de terapia ARV en grupos* - n (%)</i>		
Grupo 1	71 (76,3)	22 (23,7)
Grupo 2	10 (55,6)	8 (44,4)
Grupo 3	13 (72,2)	5 (27,8)

ARV: antirretroviral, \*Grupo 1: Terapia con base en inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa, Grupo 2: Terapia con base en inhibidor de proteasa, Grupo 3: Terapia con base en inhibidor de la integrasa.



### **9.3. ANÁLISIS DE SUBGRUPO: REALIZACIÓN DE PRUEBA MOLECULAR PCR TB**

#### **9.3.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS EN PACIENTES QUIENES HABÍA DISPONIBILIDAD DE REALIZACIÓN DE PRUEBA MOLECULAR PCR TB**

De los 212 pacientes en total analizados, 85 pacientes correspondían a la cohorte posterior a 2015 donde había disponibilidad de prueba molecular PCR TB en la región. De este subgrupo de pacientes se encontraron que el promedio de edad fue de  $38,1 \pm 14,7$  años, la mayoría fueron hombres ( $n=66$ , 77,6%) con una mediana de peso de 54 kg (RIC 48-62).

De los 85 pacientes, el 44,7% tenían alguna coinfección ( $n=38$ ) mientras que solo el 9,4% ( $n=8$ ) tenían algún tipo de comorbilidad. Un poco más de la mitad de los pacientes ( $n=46$ , 54,1%) recibieron tratamiento ARV.

Respecto a los resultados de pruebas de laboratorio, tenían una media de hemoglobina de  $9,5 \pm 2,19$  g/dL, Leucocitosis  $7.431 \pm 5.116,2$  cel/mL, Linfocitos  $1.052,5 \pm 1.338,2$  cel/mL, Plaquetas  $261.690,4 \pm 144.509,4$  cel/mL y unas medianas de Conteo de CD4 64 cel/mL (RIC 26,7-177,5) y Carga viral VIH 272.000 copias/mL (RIC 51.152,7- 812.714,7). De estas dos últimas variables se obtuvieron datos en 76 registros (los nueve restantes fueron datos perdidos, no registrados en historia clínica y/o no se realizó por presentar desenlace de muerte). Se encontró que el 4,7% ( $n=4$ ) tenían una carga viral indetectable al momento del diagnóstico de TB.

#### **9.3.2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS SEGÚN RESULTADO DE PRUEBA MOLECULAR PCR TB**

De los 85 datos obtenidos (los cuales fueron posterior a 2015 donde había disponibilidad de prueba molecular en la región) se les realizó prueba molecular PCR TB dentro de las herramientas diagnósticas microbiológicas a 56 pacientes (65,9%). De los cuales 46 pruebas (82,1%) fueron positivas y el resto ( $n=10$ , 17,9%) fueron negativas. Al comparar las diferentes variables entre los pacientes quienes se obtuvo prueba molecular positiva vs prueba molecular negativa se reportaron los siguientes datos: la media de edad del primer grupo fue de  $38,9 \pm 13,8$  años comparado con  $45,2 \pm 16,7$  años en el segundo grupo, hubo predominancia de sexo masculino en ambos grupos (82,6% y 80%, respectivamente), con un promedio de peso de  $53,4 \pm 9,5$  kg en el primer grupo y de  $56,8 \pm 11,6$  kg en el segundo grupo, procedían de área urbana (97,8% y 100% respectivamente), pertenecían al régimen subsidiado (69,6% y 70%, respectivamente) y estaban en condición de no vulnerabilidad (86,9% y 80%, respectivamente) sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en estas variables sociodemográficas.

Respecto a las características clínicas, en el grupo de prueba molecular positiva, el 58,7% (n=27) tuvieron un diagnóstico previo de VIH comparado con el 50% (n=5) en el grupo de prueba molecular negativa y se encontraban con tratamiento ARV en el 60,9% (n=28) y 40% (n=4), respectivamente. El 73,9% (n=34) de los pacientes con prueba molecular positiva tenían una presentación pulmonar de la TB comparado con el 50% (n=5) de los pacientes con prueba molecular negativa. Según la presencia de coinfecciones y comorbilidades, 58,7% (n=27) y 30% (n=3) presentaron algún tipo de coinfección diferente a TB y el 8,7% (n=4) y 10% (n=1) presentaron alguna comorbilidad en el grupo de PCR TB positiva y negativa respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estas variables.

En los resultados de laboratorio, el promedio de hemoglobina en el grupo de prueba molecular positiva fue de  $9,29 \pm 1,97$  g/dL, Leucocitosis  $7.294,9 \pm 5.238,8$  cel/mL, Linfocitos  $1.111,3 \pm 1.759,9$  cel/mL, Plaquetas  $253.769,2 \pm 138.994,9$  cel/mL y unas medianas de Conteo de CD4 62 cel/mL (RIC 111) y Carga viral VIH 251.000 copias/mL (RIC 778.763) comparado con el grupo de prueba molecular negativa con un promedio de hemoglobina de  $9,38 \pm 2,08$  g/dL, Leucocitosis  $5.932,5 \pm 2.302,8$  cel/mL, Linfocitos  $868,7 \pm 479,6$  cel/mL, Plaquetas  $284.875 \pm 135.381,4$  cel/mL y unas medianas de Conteo de CD4 100 cel/mL (RIC 260,3) y Carga viral VIH 425.327,5 copias/mL (RIC 1.015.881). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 18. Comparación de características demográficas y clínicas en pacientes con prueba molecular positiva y negativa.**

Característica	PCR TB positiva (n=46)	PCR TB negativa (n=10)	Valor de p
<i>Sexo - n (%)</i>			
Sexo masculino	38 (82,6)	8 (80)	0,847
Sexo femenino	8 (17,4)	2 (20)	
<i>Procedencia - n (%)</i>			
Urbano	45 (97,8)	10 (100)	0,528
Rural	1 (2,2)	0 (0,0)	
<i>Edad (años) - media <math>\pm</math> DE</i>	$38,9 \pm 13,8$	$45,2 \pm 16,7$	0,732
<i>Peso (kg) - media <math>\pm</math> DE</i>	$53,4 \pm 9,5$	$56,8 \pm 11,6$	0,513
<i>Grupo poblacional - n (%)</i>			
Vulnerable	6 (13,0)	2 (20)	0,583
No vulnerable	40 (86,9)	8 (80)	
<i>Régimen de afiliación - n (%)</i>			
Contributivo	6 (13,0)	3 (30)	0,223
Subsidiado	32 (69,6)	7 (70)	

Vinculado	6 (13,0)	0 (0,0)	
Especial	2 (4,3)	0 (0,0)	
<i>Diagnóstico de VIH - n (%)</i>			
Previo	27 (58,7)	5 (50)	0,616
No previo	19 (41,3)	5 (50)	
<i>Presentación de TB - n (%)</i>			
Pulmonar	34 (73,9)	5 (50)	0,267
Extrapulmonar	12 (26,0)	5 (50)	
<i>Presencia de coinfección - n (%)</i>			
Con presencia de coinfección	27 (58,7)	3 (30)	0,097
Sin presencia de coinfección	19 (41,3)	7 (70)	
<i>Presencia de comorbilidad - n (%)</i>			
Con presencia de comorbilidad	4 (8,7)	1 (10)	0,897
Sin presencia de comorbilidad	42 (91,3)	9 (90)	

DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartílico, kg: Kilogramo, TB: Tuberculosis, VIH: Virus de inmunodeficiencia humana, PCR TB: Prueba molecular para TB

**Tabla 19. Comparación de resultados de laboratorio en pacientes con prueba molecular positiva y negativa.**

Característica	PCR TB positiva (n=46)	PCR TB negativa (n=10)	Valor de p
<i>Nivel de hemoglobina (g/dL) - media ± DE</i>	9,29 ± 1,97	9,38 ± 2,08	0,907
<i>Nivel de leucocitos (cel/mL) - media ± DE</i>	7.294,9 ± 5.238,8	5.932,5 ± 2.302,8	0,797
<i>Nivel de linfocitos (cel/mL) - media ± DE</i>	1.111,3 ± 1.759,9	868,7 ± 479,6	0,879
<i>Nivel de plaquetas (cel/mL) - media ± DE</i>	253.769,2 ± 138.994,9	284.875 ± 135.381,4	0,494
<i>Carga viral (copias/mL) - mediana (RIC)</i>	251.000 (778.763)	425.327,5 (1.015.881)	0,794
<i>Recuento de CD4 (cel/mL) - mediana (RIC)</i>	62 (111)	100 (260,3)	0,132

DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartil, PCR TB: prueba molecular para TB

### 9.3.3. DESENLACE DE MORTALIDAD EN QUIENES HUBO DISPONIBILIDAD DE REALIZACIÓN DE PRUEBA MOLECULAR PCR TB

De los 85 pacientes quienes tenían disponibilidad de la prueba molecular PCR TB, 49,4% (n=42) fallecieron durante el seguimiento a 9 meses. Siendo censurados aquellos pacientes que llegaron vivos al final del seguimiento, así como también aquellos que se perdieron y fracasaron al tratamiento anti tuberculoso.

**Tabla 20. Mortalidad a los nueve meses de seguimiento en subgrupo de pacientes quienes se obtuvo dato de realización de prueba molecular PCR TB**

Característica	Frecuencia (n = 85)	%
Muertos	42	49,4
Vivos	43	50,6

### 9.3.4. DESENLACE DE MORTALIDAD EN QUIENES SE LES REALIZÓ PRUEBA MOLECULAR PCR TB

De los 85 datos obtenidos se les realizó prueba molecular PCR TB dentro de las herramientas diagnósticas microbiológicas a 56 pacientes (65,9%). En los pacientes quienes se le realizó dicha prueba, el 42,9% (n=24) tuvieron un desenlace fatal a nueve meses comparado con 62,1% (n=18) en quienes no se les realizó prueba molecular, demostrando una diferencia estadísticamente no significativa ( $p= 0,023$ ).

**Tabla 21. Muerte en pacientes con realización o no de prueba molecular PCR TB**

Característica	Vivos n=43	Muertos n=42	Valor de p
<i>Realización de prueba molecular PCR TB – n (%)</i>			
No se realizó prueba	11 (37,9)	18 (62,1)	0,023
Si se realizó prueba	32 (57,1)	24 (42,9)	

PCR TB: Prueba molecular para tuberculosis

### 9.3.5. DESENLACE DE MORTALIDAD SEGÚN RESULTADO DE PRUEBA MOLECULAR PCR TB

De los 56 pacientes a quienes se les realizó prueba molecular PCR TB, 46 (82,1%) se obtuvo un resultado positivo. Al comparar con el desenlace de mortalidad en el seguimiento a nueve meses se encontró que el 39,1% (n=18) de los pacientes con resultado positivo presentaron dicho desenlace comparado con el 60% (n=6) de los pacientes con resultado negativo en la prueba, sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa. (p= 0,298).

Tabla 22. Muerte según resultado de prueba molecular PCR TB

Característica	Vivos n=32	Muertos n=24	Valor de p
<i>Resultado de prueba molecular PCR TB – n (%)</i>			
Negativa	4 (40,0)	6 (60)	0,298
Positiva	28 (60,9)	18 (39,1)	

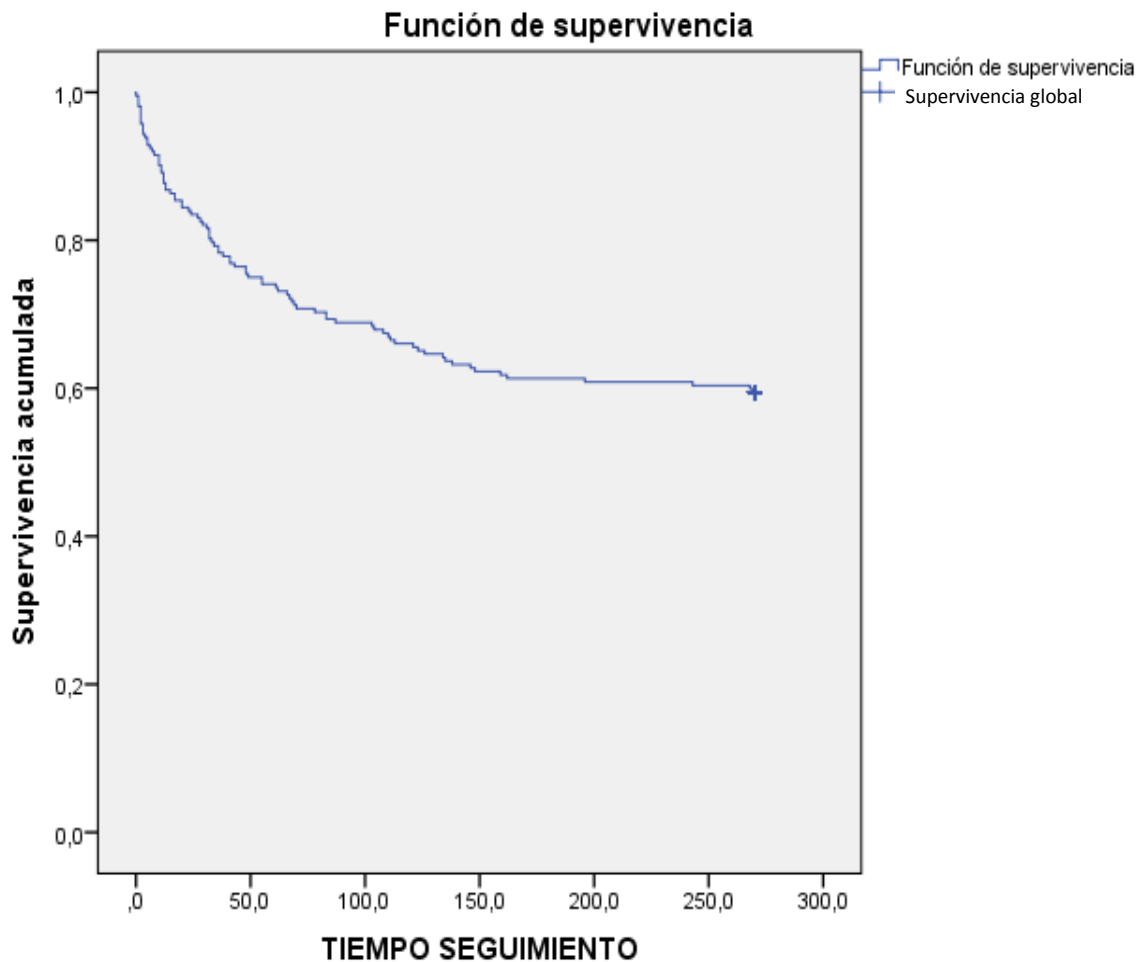
PCR TB: Prueba molecular para tuberculosis

## 9.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA: KAPLAN MEIER

### 9.4.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL

En el total de los 212 pacientes, el promedio del tiempo a mortalidad en número de días fue de  $183,5 \pm 7,7$  días (IC 95% 168,5 – 198,6). Se observa en la gráfica que la muerte inició desde los primeros días con un máximo descenso de la curva hasta aproximadamente 150 días donde se estabiliza.

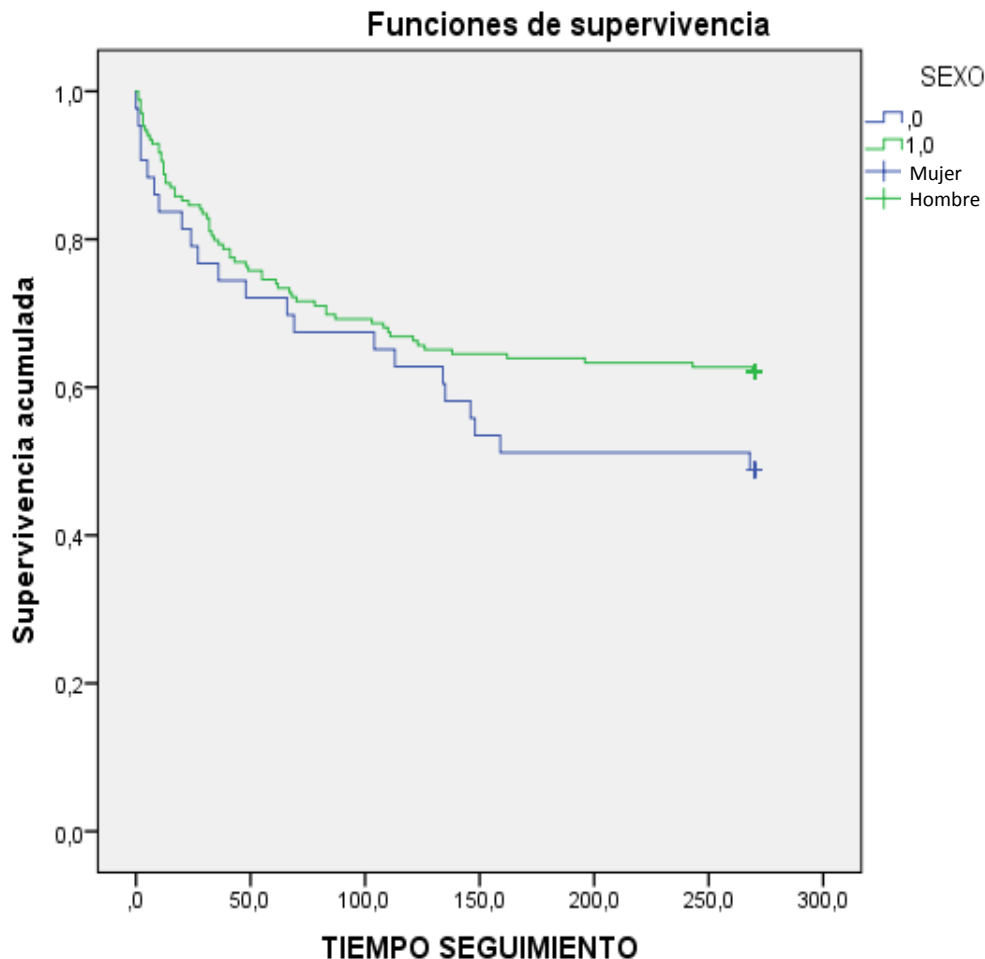
Figura 1. Kaplan Meier de supervivencia global



#### 9.4.2. SUPERVIVENCIA SEGÚN SEXO

El tiempo de supervivencia para hombres fue de  $187,6 \pm 8,6$  días (IC 95% 170,9 – 204,4) comparado con las mujeres de  $167,3 \pm 17,1$  días (IC 95% 133,8 – 200,9), mostrando un menor tiempo de supervivencia en mujeres, pero con una diferencia no significativa (Log Rank test= 0,137).

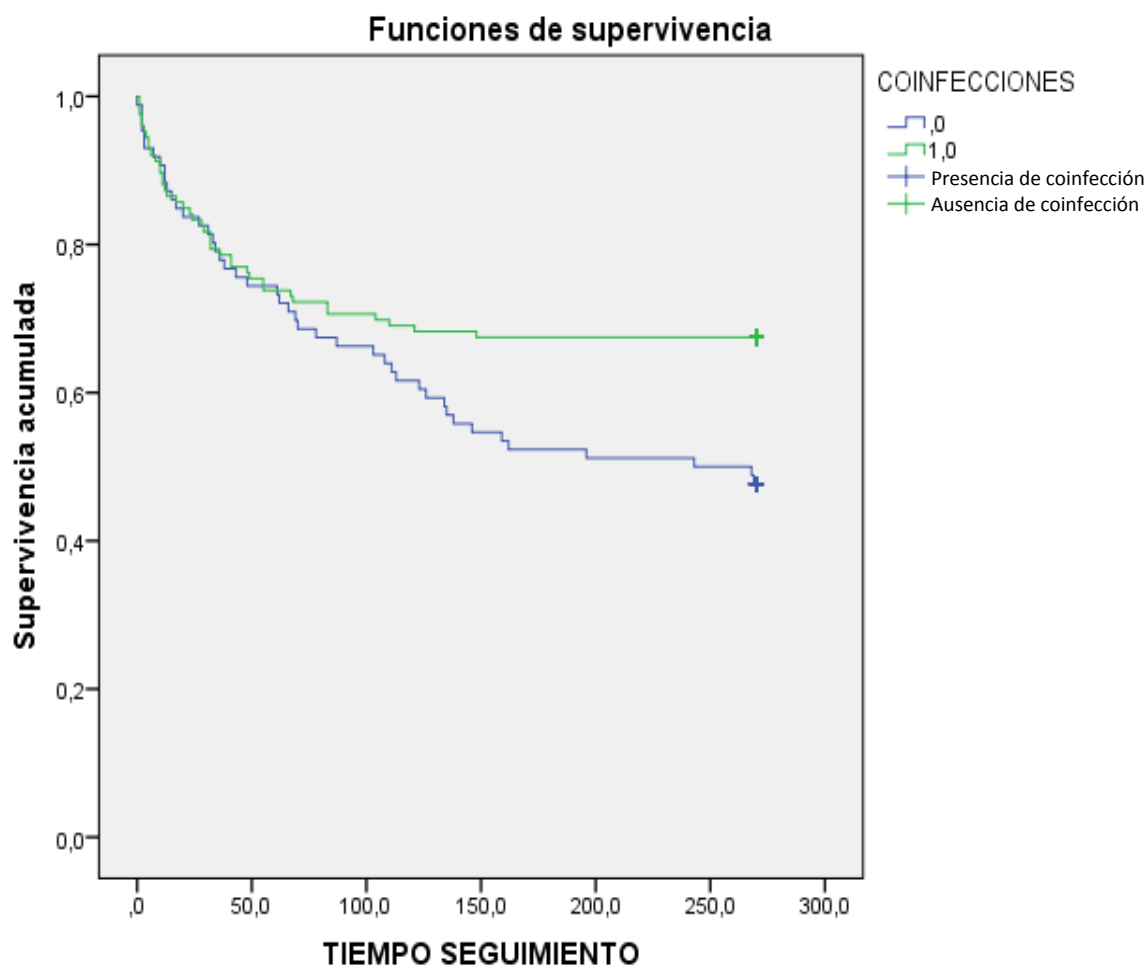
Figura 2. Kaplan Meier de supervivencia según sexo



#### 9.4.3. SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE COINFECCIÓN

Los pacientes quienes presentaron alguna coinfección diferente a TB tuvieron un menor tiempo de sobrevida comparado con aquellos que no tuvieron coinfección, con un promedio de  $168,7 \pm 11,8$  días (IC 95% 145,4 – 191,9) y de  $193,6 \pm 9,9$  días (IC 95% 174,1 – 213,2) respectivamente, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa (Log Rank Test= 0,015).

Figura 3. Kaplan Meier de supervivencia según presencia de coinfección.

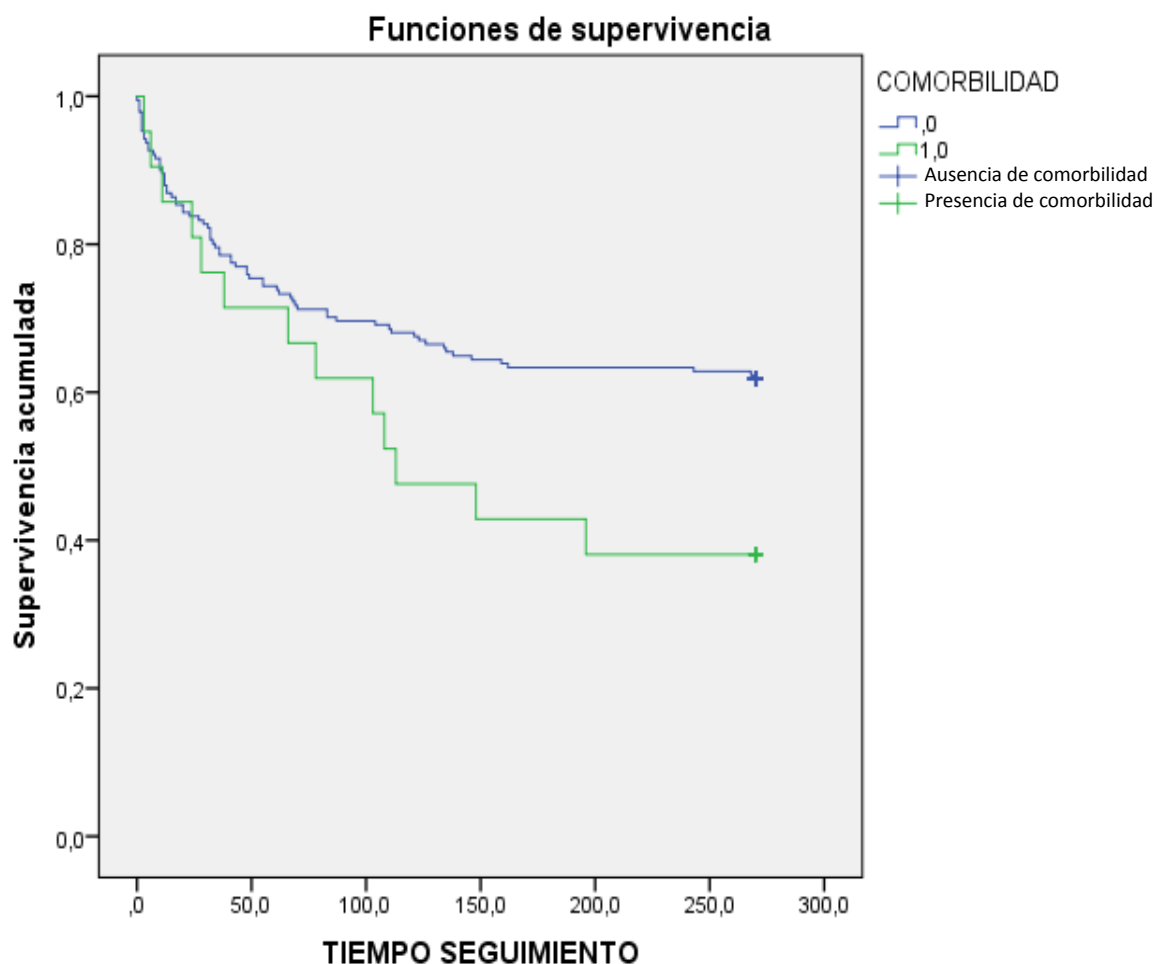


#### 9.4.4. SUPERVIVENCIA SEGÚN PRESENCIA DE COMORBILIDAD

Los pacientes con presencia de alguna comorbilidad tuvieron un desenlace fatal en menor tiempo con un promedio de  $146,8 \pm 23,3$  días (IC 95% 101,0 – 192,4) comparado con aquellos pacientes quienes no presentaron comorbilidades, con un promedio de días de  $187,6 \pm 8,0$  (IC 95% 171,7 – 203,4). Sin lograr demostrarse una diferencia estadísticamente significativa (Log Rank Test= 0,052).



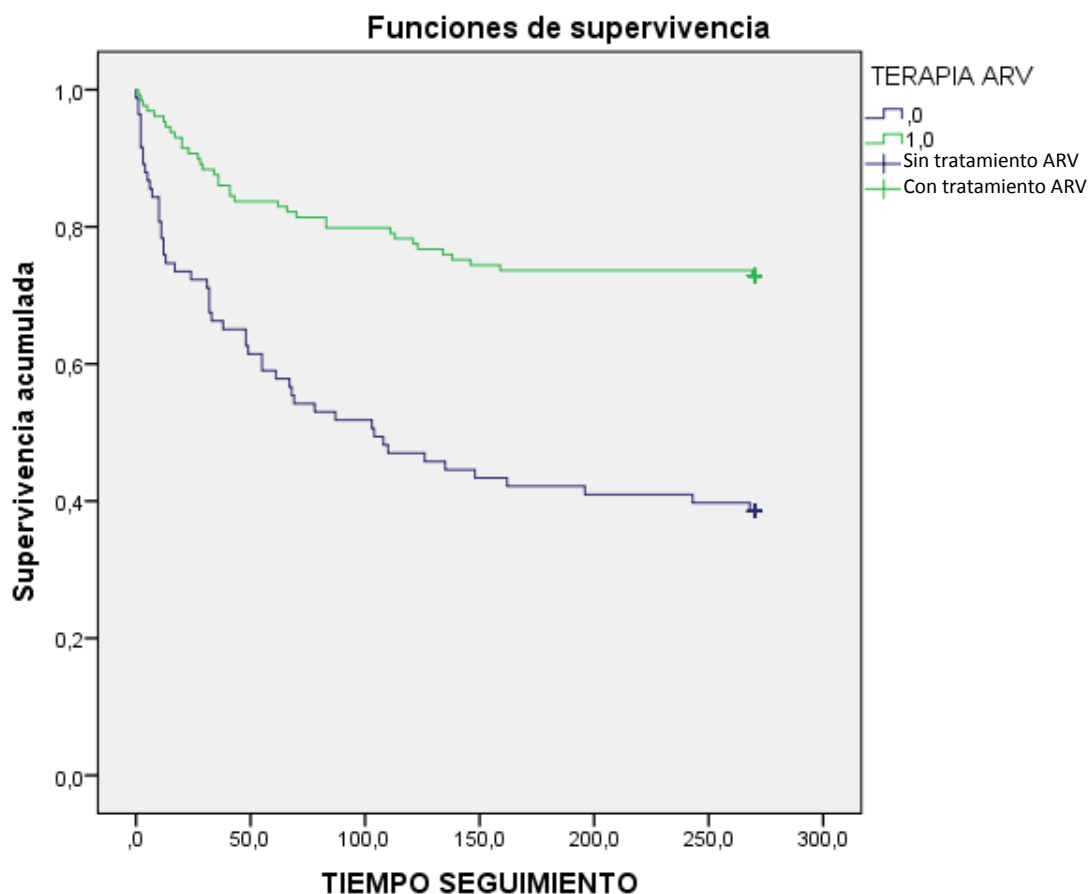
Figura 4. Kaplan Meier de supervivencia según presencia de comorbilidad.



#### 9.4.5. SUPERVIVENCIA SEGÚN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

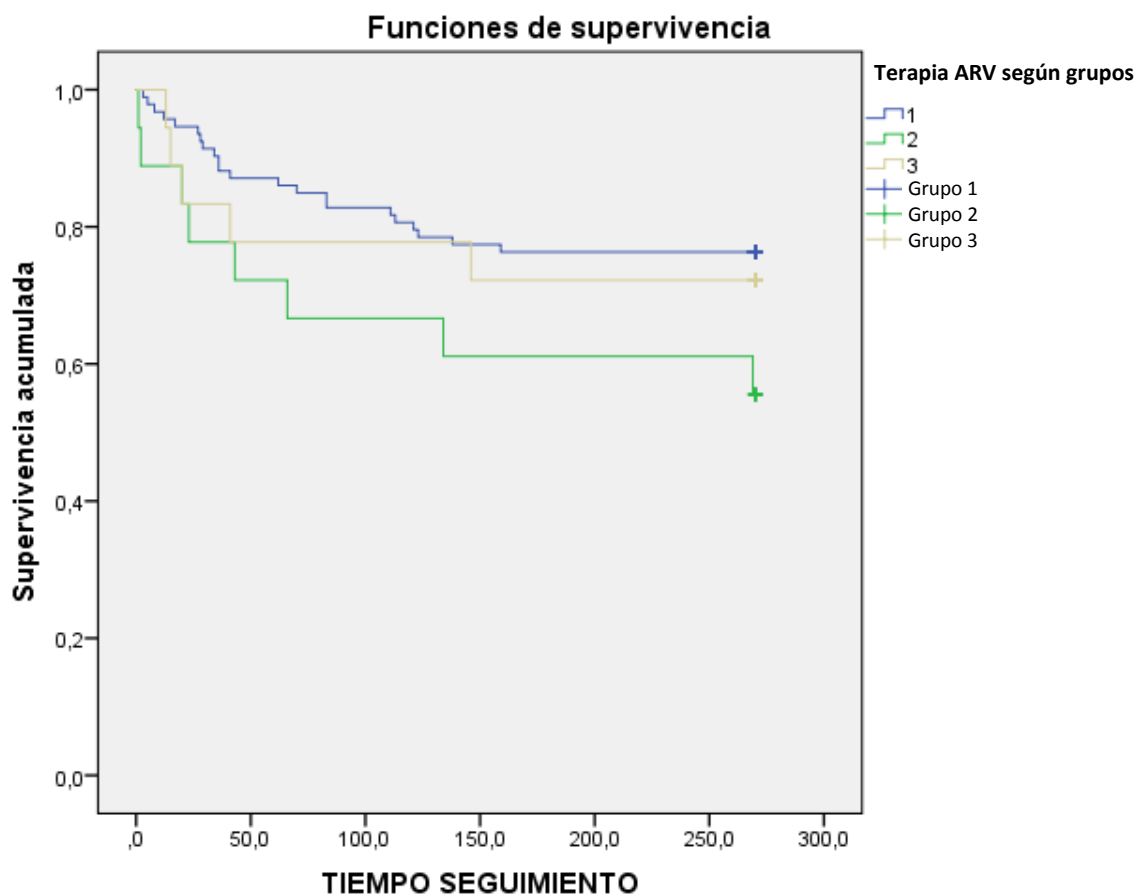
Los pacientes con coinfección TB-VIH quienes se encontraban con tratamiento ARV presentaron el desenlace de mortalidad más tardíamente comparado con los pacientes que no tuvieron tratamiento ARV, con un promedio de  $213,3 \pm 8,6$  días (IC 95% 196,4 – 230,2) y  $137,3 \pm 12,7$  días (IC 95% 112,3 – 162,4) respectivamente. Mostrando una diferencia estadísticamente significativa (Log Rank Test= 0,000).

Figura 5. Kaplan Meier de supervivencia según presencia de tratamiento ARV.



Al comparar el tiempo de supervivencia con los diferentes grupos de tratamiento ARV: Grupo 1 (terapia con base en inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa), Grupo 2 (terapia con base en inhibidor de proteasa), Grupo 3 (terapia con base en inhibidor de la integrasa), se evidenciaron que el promedio de los días de supervivencia fueron:  $220,5 \pm 9,5$  días (IC 95% 201,9 – 239,1),  $181,0 \pm 27,0$  días (IC 95% 128,0 – 234,0) y  $208,1 \pm 24,4$  días (IC 95% 160,3 – 255,8). Sin una diferencia estadísticamente significativa (Log Rank Test= 0,153), sin embargo, se evidencia como la terapia con base en inhibidor de proteasa mostró una mortalidad más rápida comparada con los otros esquemas.

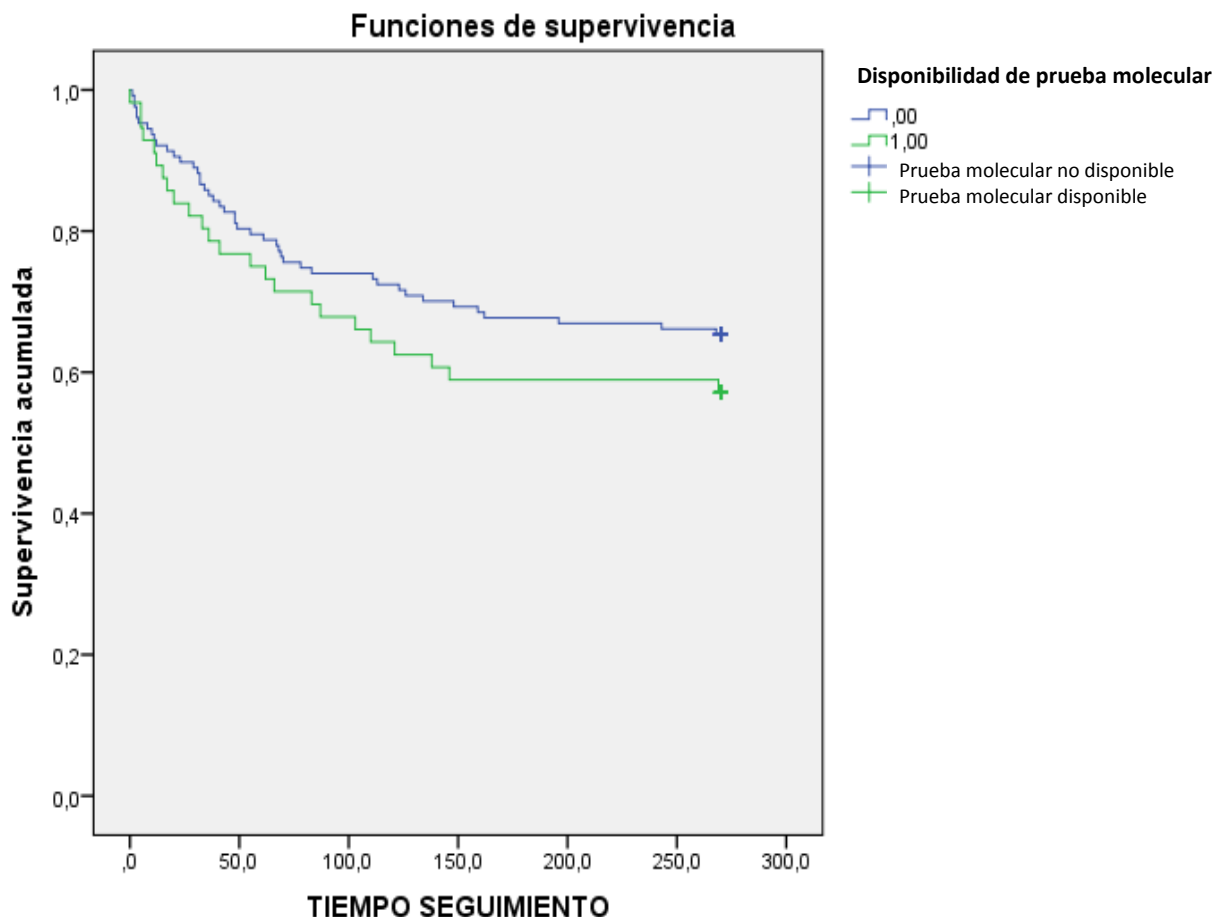
**Figura 6. Kaplan Meier de supervivencia según grupo de tratamiento ARV.**



#### **9.4.6. ANALISIS DE SUBGRUPO: SUPERVIVENCIA SEGÚN DISPONIBILIDAD DE PCR TB EN LA REGIÓN**

Al comparar los 56 pacientes quienes se les realizó prueba molecular gracias a que fueron posterior a 2015 donde había disponibilidad de dicha prueba con los 127 pacientes que no tenían disponibilidad de dicha prueba (previo al año 2015) no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de mortalidad (Log Rank Test= 0,269), en el primer grupo se presentó un desenlace fatal más tempranamente ( $180,5 \pm 14,8$  días IC 95% 151,4 – 209,6) comparado con el segundo grupo ( $199,4 \pm 9,2$  días IC 95% 181,3 – 217,5).

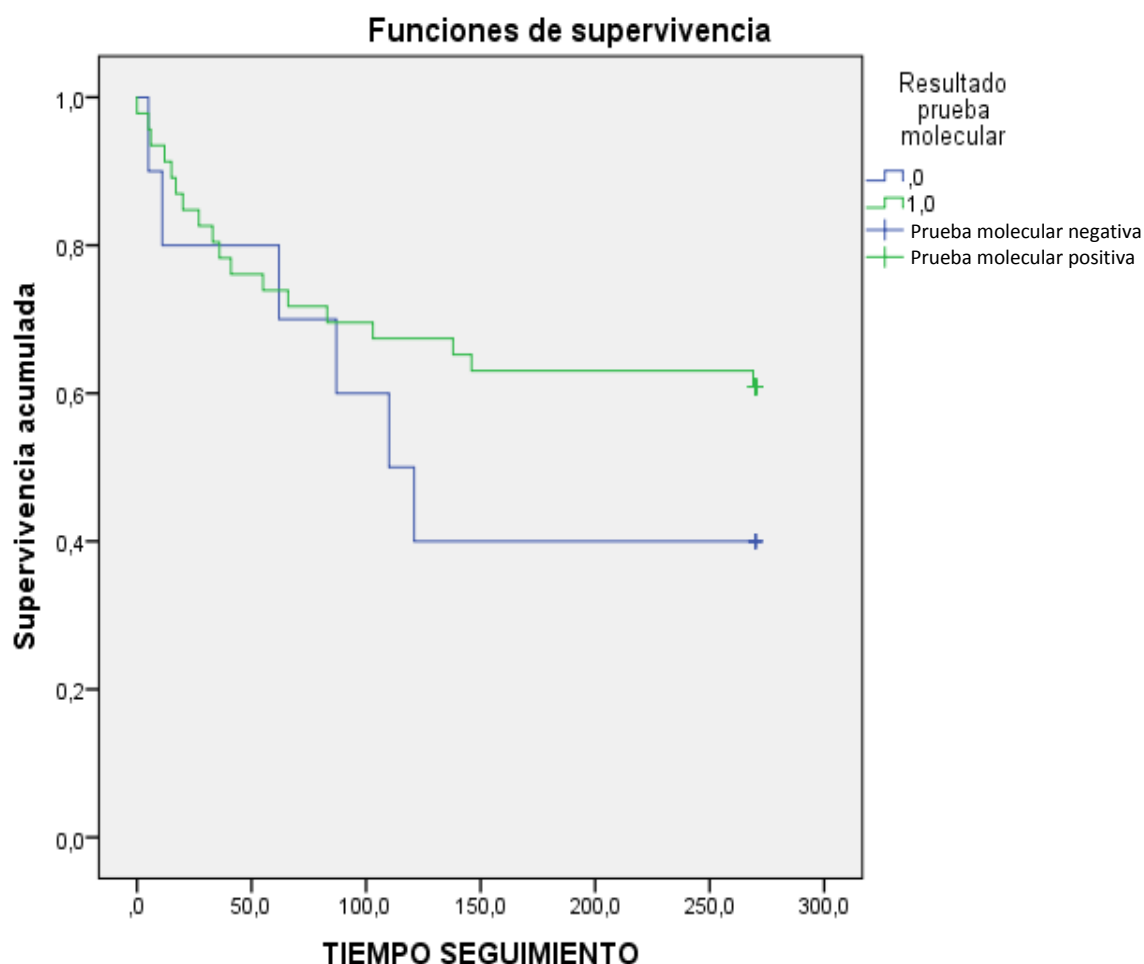
Figura 7. Kaplan Meier de supervivencia según disponibilidad de prueba molecular PCR TB.



#### 9.4.7. ANÁLISIS DE SUBGRUPO: SUPERVIVENCIA SEGÚN RESULTADO DE PRUEBA MOLECULAR PCR TB

En el subgrupo de 56 pacientes quienes se les realizó la prueba molecular PCR TB, se obtuvo una supervivencia global similar a la totalidad de pacientes con un promedio de  $180,5 \pm 14,8$  días (IC 95% 151,4 – 209,6). Respecto al resultado de la prueba molecular, los pacientes con prueba molecular negativa fallecieron más tempranamente respecto a aquellos con prueba molecular positiva:  $147,6 \pm 33,4$  días (IC 95% 82,0 – 213,2) vs  $187,7 \pm 16,3$  días (IC 95% 155,7 – 219,7) respectivamente. Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa (Log Rank Test= 0,258).

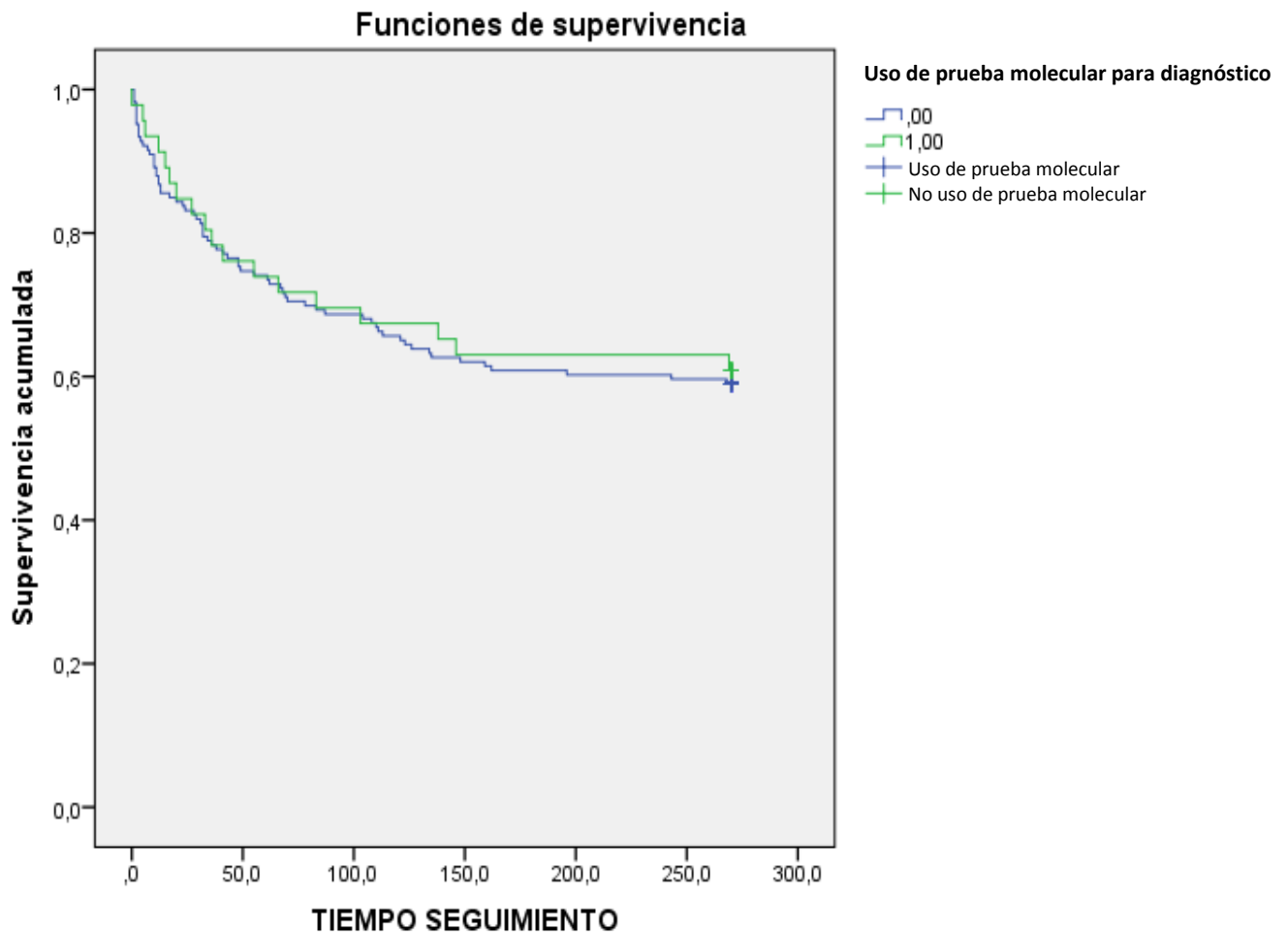
**Figura 8. Kaplan Meier de supervivencia según resultado de prueba molecular PCR TB.**



#### **9.4.8. ANALISIS DE SUBGRUPO: SUPERVIVENCIA SEGÚN USO DE PRUEBA MOLECULAR PCR TB PARA EL DIAGNÓSTICO**

De la totalidad de los 212 pacientes, 46 pacientes se le realizó el diagnóstico gracias a la positividad de la prueba molecular PCR TB. El número de pacientes restantes (166 pacientes) se les realizó el diagnóstico de TB por otro método microbiológico (no se les hizo prueba PCR TB o tuvieron un resultado negativo de esta). Al comprar la supervivencia de estos dos grupos se obtuvo que en los pacientes quienes se les hizo el diagnóstico por medio de prueba molecular tuvieron un promedio de sobrevida de  $187,7 \pm 16,3$  días (IC 95% 155,7 – 219,7) comparado con aquellos quienes no se les hizo el diagnóstico con dicha prueba con un promedio de  $182,4 \pm 8,7$  días (IC 95% 165,3 – 199,4), sin una diferencia estadísticamente significativa (Log Rank Test= 0,802).

Figura 9. Kaplan Meier de supervivencia según uso de prueba molecular PCR TB para el diagnóstico.



## 9.5. ANÁLISIS MULTIVARIADO POR REGRESIÓN DE COX

Se realizaron modelos de regresión de Cox teniendo como variable desenlace la mortalidad a nueve meses. Las variables que se incluyeron en el modelo fueron las que tuvieron diferencia estadísticamente significativa en el análisis bivariado, aquellas con una  $p < 0,2$  y las variables con plausibilidad biológica que afectara el desenlace (Edad, sexo, peso, momento de diagnóstico de VIH, presencia de coinfección, presencia de comorbilidad, nivel de hemoglobina, linfocitos, plaquetas, carga viral y conteo de CD4 y presencia de tratamiento ARV). Se realizó la prueba para evaluar el supuesto de riesgos proporcionales la cual no dio significativa permitiendo realizar dicha regresión. Se graficaron los diferentes modelos de distribución de los datos y se identificó el modelo ajustado a edad y sexo que mejor explicara el desenlace.

Se encontró que las variables que se asocian al desenlace de mortalidad fueron: el uso de terapia ARV, el nivel de hemoglobina al momento del diagnóstico de TB, la presencia de HTA y el nivel de plaquetas al momento del diagnóstico de TB.

La terapia ARV se comportó como un factor protector para mortalidad con un HR 0,36 (IC 95% 0,23 – 0,57; p=0,000), de igual forma los niveles de hemoglobina y plaquetas se asociaron al desenlace de mortalidad como factor protector con un HR 0,83 (IC 95% 0,76 – 0,92; p= 0,000) y HR 0,99 (IC 95% 0,99 – 0,99; p= 0,000), respectivamente.

Por otro lado, la presencia de HTA se asoció a mayor riesgo de mortalidad en el tiempo con un HR 1,75 (IC 95% 1,58 – 9,38; p= 0,003). Todas las asociaciones con una diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 23. Análisis multivariado por regresión de Cox con desenlace de mortalidad a nueve meses.**

<b>Característica</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor de p</b>
Terapia ARV	0,36	0,23 – 0,57	0,000
Nivel de hemoglobina	0,83	0,76 – 0,92	0,000
Nivel de plaquetas	0,99	0,99 – 0,99	0,000
Presencia de HTA	1,75	1,58 – 9,38	0,003

\*\* El modelo de regresión de Cox fue ajustado a edad y sexo. HTA: Hipertensión Arterial, ARV: antirretroviral. HR: Hazard Ratio

## 10. DISCUSIÓN

En el presente estudio se lograron identificar las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con coinfección TB-VIH y también se encontraron factores que podrían influir en la mortalidad a nueve meses de dichos pacientes. Los factores que demostraron estar asociados significativamente con la mortalidad durante el análisis bivariado fueron: Edad, grupo poblacional (vulnerable), presencia de comorbilidades (HTA) o coinfecciones diferentes a TB, no recibir tratamiento ARV, esquema ARV con base en inhibidor de proteasa, nivel de hemoglobina, linfocitos, conteo de CD4 y carga viral.

Al realizar el análisis de supervivencia se observó como los pacientes que presentaron cualquier coinfección diferente a TB y la ausencia de tratamiento ARV presentaron una mortalidad más temprana con una diferencia estadísticamente significativa. En el análisis multivariado se identificó como factor de riesgo la presencia de HTA y como factores protectores el uso de terapia ARV, el nivel de hemoglobina y el nivel de plaquetas al momento del diagnóstico de TB.

### 10.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Se encontraron 212 casos de coinfección TB-VIH entre el 1 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2018. La mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino (79,7%) con una edad promedio de  $37,9 \pm 14,4$  años. Una preponderancia masculina similar a la encontrada (pero con un porcentaje mayor) en otros estudios como el publicado en Singapur (2017) con una cohorte de coinfección TB-VIH entre los años 2000 y 2014 encontrando una población mayoritariamente masculina (94,1%) y con la mitad de la población entre las edades de 30 a 49 años (46). El estudio de Azeez *et al.* publicado en Sur África (2019) muestra una población más parecida a la encontrada en nuestro estudio con una edad promedio de 41 años con 58,2% de hombres (47). Respecto a estudios latinoamericanos y colombianos, en las cohortes realizada en Porto Alegre (Brasil) (48), Medellín (Colombia) (49) y Pereira (Colombia) (50) se encontraron que los promedios de edad fueron de  $38 \pm 9,91$ ;  $36,7 \pm 11,3$  y  $41,4 \pm 19,16$  años respectivamente, siempre manteniendo un predominio masculino, demostrando que la población latinoamericana tiene similares características a las encontradas en nuestro grupo.

Respecto al sitio de procedencia, en este estudio la gran mayoría de pacientes ingresaban desde áreas urbanas en un 93,4% con un régimen de afiliación subsidiado del 60,4% y contributivo 25%. El 15,6% se encontraban en condición de habitante de calle y 1,4% en condición de desplazados. Comparado con estudio publicado en Bogotá sobre coinfección TB-VIH vemos que hay una diferencia en el régimen de afiliación ya que el 40,8% se encontraban afiliados al régimen



contributivo (15% más que el encontrado en nuestro estudio) (22), esto puede ser explicado por la diferencia en la ciudad y la población de nuestro estudio tomada la mayoría de hospital público. En el estudio de Machado *et al.* (2005) (50) se encontró una procedencia del área urbana de 94,7% y rural de 5,3% y en el estudio de Acevedo *et al.* (2010) (51) se encontró una procedencia urbana del 89,7%, hallazgo muy similar a nuestro estudio lo que demuestra que en el transcurso del tiempo esta población a nivel del Risaralda y Caldas respectivamente no ha cambiado su característica respecto al lugar de procedencia.

En el presente estudio se encontró que los 212 pacientes con coinfección TB-VIH presentaron una mediana de peso de 53,3 kg (RIC 47-62), de los cuales el 63,2% de la población se encontraban con peso entre 40-59 kg. Hallazgo similar encontrado en el estudio de Guzman *et al.* (23) y Azeez *et al.* (47) con un promedio de peso de  $54,6 \pm 10,9$  kg y 55 kg respectivamente y en el estudio de Bigna *et al.* (52) con un promedio más bajo de 50 kg.

La mayoría de pacientes fueron casos nuevos de TB (82,1%) y muy pocos fueron recaídas o abandono: 9% y 8% respectivamente. Al comparar con el estudio de Azeez *et al.* (47) se encuentra una diferencia importante, ya que aunque la mayoría si fueron casos nuevos (56,3%) también hubo un número importante de recaídas (20,7%), esto nos podría establecer una fortaleza de los programas de TB en nuestra región con bajo número de recaídas posterior al tratamiento. Una distribución muy similar respecto al momento de diagnóstico de VIH fue encontrado en el estudio de Nandar *et al.* en Singapur (46) con un diagnóstico concomitante en el 57% de los casos (comparado con 42% en nuestro estudio) y el resto con diagnóstico previo.

**Tabla 24. Comparación de características demográficas en pacientes con coinfección TB-VIH en los diferentes estudios internacionales y nacionales.**

Autor	Año	Referencia	Sexo masculino (%)	Edad promedio (años)	Procedencia urbana (%)	Régimen subsidiado (%)
García <i>et al.</i>	2001	(22)	92,2	34,0	----	59,2
Machado <i>et al.</i>	2005	(50)	58,5	41,4	94,7	----
Cortés JA. <i>et al.</i>	2007	(53)	79,0	30,0	----	----
Acevedo. <i>et al.</i>	2009	(51)	83,3	38,4	----	39,6
Arenas <i>et al.</i>	2012	(54)	83,2	34,3	----	34,0
Do Prado <i>et al.</i>	2014	(34)	70,1	20-39	----	----
Bigna <i>et al.</i>	2015	(52)	53,0	39,5	----	----
Montufar <i>et al.</i>	2016	(49)	86,4	36,7	----	----
Guzmán <i>et al.</i>	2017	(23)	81,2	37,6	----	56,2
Nandar <i>et al.</i>	2017	(46)	94,1	30-49	----	----

Rossetto <i>et al.</i>	2019	(48)	65,6	38,0	----	----
Azeez <i>et al.</i>	2019	(47)	58,2	41,0	31,0	----
Okonko <i>et al.</i>	2020	(55)	32,6	39,1	----	----
Estudio actual	2021	----	79,7	37,9	93,4	60,4

## 10.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En este estudio se encontró que la presentación clínica de TB más común fue la pulmonar en 64,2% de los casos, seguido del 28,8% para compromiso extrapulmonar aislado, de esta última siendo más común la meníngea (10,4%), seguido de pleural (6,1%) y ganglionar (5,2%).

Datos diferentes se encontraron en el estudio de Nandar *et al.* (46) con la cohorte de Singapur (2017) donde el compromiso pulmonar aislado predominó en 49,5% seguido del 17,1% de extrapulmonar aislado y 33,4% mixto, esto podría deberse a una búsqueda no exhaustiva de compromiso pulmonar en presencia de diagnóstico de TB extrapulmonar en nuestros pacientes. Sin embargo, al comparar la cohorte de Pereira de Machado *et al.* (50) vemos como hay una diferencia importante con un compromiso pulmonar del 90,4% (en total) y extrapulmonar aislado de 9,6%, lo que nos evidencia como el diagnóstico del compromiso extrapulmonar viene en ascenso en nuestra población que podría ser explicado por la presencia de nuevas ayudas diagnósticas y búsqueda más exhaustivas y consientes del compromiso extrapulmonar por TB en paciente con VIH, en ese mismo estudio las tres causas más comunes de compromiso extrapulmonar fueron pleural, meníngea y miliar en orden descendente.

Al comparar con la cohorte pereirana de 2017 de Guzmán *et al.* (23) vemos que los hallazgos se asemejan pero difieren en el orden de frecuencia encontrada en la TB extrapulmonar, pues para ese entonces se encontró un compromiso meníngeo, ganglionar y pleural en orden descendente. Similares características se encontraron en los estudios de Bigna *et al.* (52) Do Prado *et al.* (34) y Acevedo. *et al.* (51).

**Tabla 25. Comparación de presentación clínica de TB en pacientes con coinfección TB-VIH en los diferentes estudios internacionales y nacionales.**

Autor	Año	Referencia	Presentación pulmonar (%)	Presentación extrapulmonar (%)	Presentación mixta (%)
García <i>et al.</i>	2001	(22)	53,3	42,7	---
Machado <i>et al.</i>	2005	(50)	90,4 (total)	9,6	---
Cortés JA. <i>et al.</i>	2007	(53)	37,5	63	---
Acevedo. <i>et al.</i>	2009	(51)	70,8	29,2	---
Arenas <i>et al.</i>	2012	(54)	49,6	50,4	---
Do Prado <i>et al.</i>	2014	(34)	64	24	11,9
Bigna <i>et al.</i>	2015	(52)	60	31	8
Montufar <i>et al.</i>	2016	(49)	22,7	22,7	54,5
Guzmán <i>et al.</i>	2017	(23)	62,5	37,5	---
Nandar <i>et al.</i>	2017	(46)	49,5	17,1	33,4
Estudio actual	2021	----	64,2	28,8	7,1

Respecto a la presencia de coinfecciones, en nuestro estudio el 40,6% de los pacientes presentaban una coinfección diferente a TB-VIH, siendo la más frecuente la sífilis (20,9%), seguida por pneumocistosis (19,8%) y candidiasis (15,1%). Al comparar con el estudio realizado en la cohorte de Camerún (2015) (52) llama mucha la atención como la presencia de coinfecciones fue mucha más baja, con un aproximado de 27%, esto posiblemente a que la cohorte de nuestro estudio tenía pacientes con mayor deterioro de enfermedad VIH y conteo de CD4 más bajos. Al comparar con el estudio de Guzmán *et al.* (23) se encontró un porcentaje similar de coinfecciones (38,2%) pero la distribución fue diferente siendo la pneumocistosis la principal causa con un 30,3% seguido por toxoplasmosis en un 28,78% y micosis profundas en 16,66%.

En nuestro estudio se encontró que el 9,9% de los pacientes presentaron alguna comorbilidad siendo la presencia de bacteriemia la comorbilidad más frecuente (23,8%) seguido de HTA, DM2 e hipotiroidismo (19% cada uno, dentro de los pacientes con comorbilidad). En el estudio de Bigna *et al.* (52) la carga de comorbilidad fue el doble comparado con el estudio actual (20%) aunque no especifican que tipo de comorbilidad evaluaron. Por otro lado en el estudio de Rosetto *et al.* (48) se encontró una carga de comorbilidad del 32,6% evaluando alcoholismo, DM2 y patología psiquiátrica; la presencia de DM2 fue del 2,8% del total de pacientes comparado con el 2,3% en el estudio de Montufar *et al.* (49) y 1,9% en nuestro estudio.

### 10.3. CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO

En el estudio actual se encontró que la media de los diferentes laboratorios básicos derivados del hemograma fue: Hemoglobina  $10,3 \pm 2,5$  g/dL, Leucocitos  $6.716 \pm 4.321$  cel/mL, Linfocitos  $1.230 \pm 1.199$  cel/mL, Plaquetas  $256.646 \pm 141.608$  cel/mL. Se encontraron datos muy similares en el estudio de Bigna *et al.* (52) donde la media de Leucocitos fue de  $6.815 \pm 7.551$  cel/mL aunque con un nivel de hemoglobina mucho menor de  $7,8 \pm 2,5$  g/dL. Los hallazgos en nuestro estudio se mantuvieron similares a los encontrados en la cohorte de Guzmán *et al.* (23).

Respecto al estado inmunoviológico del VIH, en nuestro estudio se encontró que la mediana de conteo de CD4 fue de 88 cel/mL (RIC 34-190), el 25% de los pacientes se presentaron con CD4 < 50 cel/mL y solo el 18,4% tenían CD4 > 200 cel/mL. En el estudio realizado en Nigeria (2020) (55) se encontraron que los pacientes con CD4 > 200 cel/mL fue del 83,2%, lo que demuestra que los pacientes de nuestro estudio se encontraban en estadios de enfermedad VIH más avanzados, sin embargo, datos similares a nuestro estudio se encontraron en la cohorte de Nandar *et al.* (46) con un conteo de CD4 < 50 cel/mL y > 200 cel/mL en 23,2% y 12,4% de los casos respectivamente. En el estudio realizado en Medellín (2016) (49) se encontraba un promedio de CD4 similar:  $96 \pm 120$  cel/mL pero con un conteo < 50 cel/mL en el 50% de los pacientes, por lo que se considera que esa cohorte presentaban un compromiso aún más avanzado de enfermedad inmunosupresora. Llama mucho la atención como en la cohorte previa de Guzmán *et al.* (23) la mediana de CD4 fue un poco mayor de 115 cel/mL, con un porcentaje similar de CD4 < 50 cel/mL (27%) pero con mayor número de pacientes con CD4 > 200 cel/mL (28%) lo que evidencia que la coinfección TB-VIH en el transcurso de los años en Pereira, Risaralda se está presentando cada vez más en pacientes con mayor tiempo de evolución de VIH y mayor deterioro inmunológico.

La mediana de Carga viral en nuestro estudio fue de 180.303 copias/mL (RIC 34.919-623.639) y solo el 5,2% de los pacientes presentaban un Carga viral indetectable (<50 copias/mL) al momento del diagnóstico de TB. En el estudio de Okonko *et al.* (55) los niveles de carga viral eran mucho más bajos, en el 60% de los pacientes esta se encontraba entre 0 y 5.000 copias/mL con el 36,2% de los pacientes con carga viral indetectable, lo que confirma un estado virológico más avanzado en nuestros pacientes. La mediana de carga viral en el trabajo de Guzmán *et al.* (23) fue de 124.775 copias/mL compatible con lo expuesto previamente y asociado con el mayor conteo de CD4 en ese estudio respecto al nuestro.

#### 10.4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En este estudio se encontró que el diagnóstico presuntivo de TB en pacientes VIH se hizo principalmente con la combinación de la clínica y los hallazgos radiológicos (49,4%) seguido de la combinación de los dos anteriores con un nexo epidemiológico (25,8%). La confirmación microbiológica se realizó principalmente mediante la positividad de baciloscopia (28,7%) seguido de la combinación baciloscopia, cultivo y PCR TB (22,8%). En total el 64,4% de los pacientes se les realizó diagnóstico con baciloscopia y el 45,6% con cultivo. La patología se usó en el 6,4% y el uso aislado de PCR TB se encontró en el 5,8% de los casos (sumado al uso combinado con otra prueba: 21,2%). Al comparar con el estudio de Machado *et al.* (50) se encontró que la baciloscopia fue el estudio microbiológico más usada para el diagnóstico de TB en un alto porcentaje (80,9%) y por lo contrario el cultivo se utilizó solo en el 2,1% al igual que la biopsia. Esto demuestra como en el transcurso de los tiempos en la ciudad de Pereira, Risaralda se ha modificado el uso de herramientas microbiológicas para la detección de TB en el paciente VIH, con aumento de uso de pruebas como cultivos e histopatología. Es de recalcar que el uso de PCR TB en esta ciudad es reciente por lo tanto no aparecerán en estudios previos a 2015.

Al comparar con el estudio realizado en Medellín de Montufar *et al.* (49) el uso del cultivo para el diagnóstico de TB fue del 95,2% de los casos con positividad del 77,3% y muy diferente al observado en Caldas con el estudio de Acevedo *et al.* (51) con uso de baciloscopia de 64,1% y cultivo en 12%.

**Tabla 26. Comparación de los principales métodos diagnósticos microbiológicos para detección de TB en paciente VIH en el Eje cafetero-Colombia**

Autor	Año	Referencia	Baciloscopia (%)	Cultivo (%)	Biopsia (%)	PCR TB (%)
Machado <i>et al</i> - Risaralda	2005	(50)	80,9	2,1	2,1	---
Acevedo <i>et al</i> - Caldas	2009	(51)	64,1	12	---	---
Arenas <i>et al</i> - Quindío	2012	(54)	31,9	9,7	18,6	---
Guzmán <i>et al</i> - Risaralda	2017	(23)	51,4	27,5	7,4	4,9
Estudio actual - Risaralda	2021	---	64,4	45,6	6,4	21,2

#### 10.5. RESISTENCIA A TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

El 6,1% de los pacientes en nuestro estudio presentaron alguna resistencia al tratamiento antituberculoso. Un dato similar aunque más alto se encuentra en la cohorte de Singapur (2017) (46) donde la resistencia a esta terapia se presentó en 8,5% de los casos y en el estudio de Rosseto *et al.*(48) la resistencia MDR fue tan

baja como el 2,6%. Sin embargo en estudios nacionales como en la cohorte de Montufar *et al.* (49) la resistencia a algún fármaco antituberculoso fue más del doble de nuestro estudio en un 20,5%. El estudio de Guzmán *et al.* (23) demostró una resistencia un poco mayor en 10% de los casos, lo que podría demostrar como los programas de TB en la región han mejorado respecto al seguimiento y culminación de los casos y evitar abandonos de tratamiento con la posterior aparición de resistencias.

## **10.6. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

En el estudio actual, se encontró que el 60,8% de los casos tuvieron tratamiento ARV activo en el seguimiento a nueve meses, siendo el esquema ARV más usado el TDF/FTC/EFV en el 42,6% de los casos. Datos muy diferentes se encontraron en el estudio de Sur África (2019) (47) donde solo un pequeño porcentaje (15,2%) de los pacientes tuvieron tratamiento ARV, aunque con pérdida de datos en el estudio en porcentaje importante. Datos más parecidos a los nuestros se encontraron en la cohorte de Camerún (2015) (52) donde el 64% de los casos tuvieron tratamiento ARV y en Medellín (2015) (49) con un tratamiento ARV en el 75% de los casos al momento del alta hospitalaria. Llama la atención como un porcentaje elevado de nuestros pacientes tuvieron tratamiento ARV basado en inhibidor de proteasa, teniendo en cuenta que este grupo de medicamentos tienen interacciones farmacológicas con la terapia antituberculosa, principalmente con rifampicina e isoniazida.

## **10.7. MORTALIDAD**

En nuestro estudio, el 40,6% de los pacientes presentaron un desenlace fatal al momento del seguimiento de la terapia antituberculosa. Cifra muy similar encontrada en la cohorte previa de Guzmán *et al.* (23) con una mortalidad del 42,2%. Al comparar con estudios internacionales y nacionales, encontramos que en la cohorte surafricana (2019) se reportó una mortalidad mucho mayor del 64% en pacientes con coinfección TB-VIH, por otro lado, en Camerún (2015) en el estudio de Bigna *et al.* (52) se encontró una mortalidad del 29,4% y en Finlandia (2019) en el estudio de Holmberg *et al.* (56) la mortalidad fue tan baja como del 32% con un seguimiento mucho mayor al nuestro de 8 años.

En Latinoamérica, dos estudios realizados en Brasil demostraron una mortalidad menor al 30%: en el estudio realizado en Porto Alegre – Brasil (2019) la mortalidad descrita en la cohorte de pacientes coinfectados fue del 22,1% y en el estudio de Do Prado *et al.* (34) con 17,8% de mortalidad.

A nivel nacional, encontramos en la cohorte antioqueña (2015) de Montufar *et al.* (49) tuvo una mortalidad de la coinfección del 9,9% y en Bogotá (2001) con la cohorte de García *et al.* (22) se describió una mortalidad del 15,5%. A nivel del eje cafetero, encontramos que, en el departamento de Quindío, en el estudio de Arenas *et al.* (54) el porcentaje de mortalidad fue del 38,9% mientras que en Caldas con el estudio de Acevedo *et al.* (51) se encontró un porcentaje menor del 12,5%. Encontramos que hubo muchas diferencias en la mortalidad tanto a nivel nacional como internacional, esto explicado por la heterogeneidad de las diferentes cohortes y por los diferentes tiempos de seguimiento de las mismas.

**Tabla 27. Comparación de la mortalidad en pacientes con coinfección TB-VIH en los diferentes estudios nacionales e internacionales**

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Referencia</b>	<b>País (Ciudad)</b>	<b>Población (n)</b>	<b>Mortalidad (%)</b>
García <i>et al.</i>	2001	(22)	Colombia (Bogotá)	113	15,5
Mugusi <i>et al.</i>	2009	(57)	Tanzania (Dar es-Salam)	471	29,7
Acevedo. <i>et al.</i>	2009	(51)	Colombia (Manizales)	96	12,5
Arenas <i>et al.</i>	2012	(54)	Colombia (Armenia)	113	38,9
Sileshi <i>et al.</i>	2013	(58)	Etiopia (Bahir Dar)	422	18,1
Do Prado <i>et al.</i>	2014	(34)	Brasil (--)	46.466	17,8
Podlekareva <i>et al.</i>	2014	(59)	Europa (11 países) y Argentina	1.078	19,0
Bigna <i>et al.</i>	2015	(52)	Camerún (Yaoundé)	99	29,4
Lai <i>et al.</i>	2015	(60)	China (--)	925	26,0
Montufar <i>et al.</i>	2016	(49)	Colombia (Medellín)	44	9,9
Da Silva <i>et al.</i>	2017	(18)	Brasil (Rio de Janeiro)	310	20,6
Guzmán <i>et al.</i>	2017	(23)	Colombia (Pereira)	128	42,2
Rossetto <i>et al.</i>	2019	(48)	Brasil (Porto Alegre)	2.419	22,1
Azeez <i>et al.</i>	2019	(47)	Sur África (East London)	455	64,0
Holmberg <i>et al.</i>	2019	(56)	Finlandia (Helsinki)	53	32,0
Estudio actual	2021	---	Colombia (Pereira)	212	40,6

## **10.8. FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD**

En el análisis bivariado del estudio se encontraron factores asociados a mortalidad con una diferencia estadísticamente significativa, dentro de los cuales destacan: la edad, el grupo poblacional, la presencia de coinfecciones y comorbilidades, los niveles de hemoglobina, linfocitos, plaquetas, conteo de CD4 y carga viral, la presencia de tratamiento ARV y el uso de terapia basada en inhibidor de proteasa.

De los anteriores, posterior a ajustar un modelo de regresión de Cox para realización de análisis multivariado se encontró que el uso de terapia ARV, los niveles de hemoglobina y plaquetas al momento del diagnóstico de TB y la presencia de HTA estuvieron relacionados a la mortalidad en el transcurso del tiempo como factor protector en los tres primeros y factor de riesgo en el último con una *p* estadísticamente significativa.

En el estudio realizado en Etiopia en 2013 (58) se encontraron en el análisis bivariado en búsqueda de variables asociadas a mortalidad algunos datos similares a los reportados en nuestro estudio, la edad mayor de 45 años presentó un HR 2,58 (IC 95% 1,34 - 4,92) para mortalidad, siendo estadísticamente significativo, al igual que otras variables como presencia de terapia ARV (HR 0,54 IC 95% 0,36-0,82) y conteo de CD4 < 75 cel/mL (HR 2,08 IC 95% 1,77 – 3,30), además al realizar el análisis de sobrevida en pacientes con tratamiento ARV en comparación con los que no tenían este tratamiento, se demostró que el tiempo de sobrevida del primer grupo fue de 59 días comparado con 29,5 días en los pacientes sin tratamiento ARV demostrando una diferencia estadísticamente significativa (Log Rank Test= 0,003) similar a lo encontrado en nuestro estudio, aunque no evaluaron los diferentes grupos farmacológicos del tratamiento ARV. Por otro lado, en el estudio más reciente realizado por Holmberg *et al.* en Finlandia (2019) (56) se encontró en el análisis multivariado (a diferencia de nuestro estudio) que el sexo masculino aumenta el riesgo de mortalidad (*p*=0,031) al igual que la presencia de mayor edad (*p*= 0,036) pero ni el conteo de CD4 ni la presencia de otra coinfección tuvieron relación con el desenlace de mortalidad, similar a lo encontrar en nuestro estudio. Datos similares encontrados en el estudio de Azeez *et al.* (47) donde ni la presencia de DM2 o el conteo de CD4 tuvieron relación con la mortalidad (*p*= 0,086 y 0,647, respectivamente).

En el estudio realizado en Tanzania por Mugusi *et al.* (57) en la cohorte de pacientes con coinfección TB-VIH se encontraron que los factores asociados a mortalidad en el análisis multivariado fueron la edad (*p*=0,01), el índice de Karnofsky (*p*=0,01), la relación CD4/CD8 (*p*<0,01) y la carga viral (*p*>0,01), el nivel de hemoglobina dio significativo en el análisis bivariado con un HR 0,73 (IC 95% 0,57 – 0,80; *p*<0,01) sin embargo en el análisis multivariado no arrojó significancia estadística. En el estudio chino (2015) (60) se reportó que las únicas variables asociadas a mortalidad fueron el conteo de CD4 < 200 cel/mL y la ausencia de tratamiento ARV, esta última variable con un OR 3.78 (IC 95% 1.64-8.71; *p*=0.002), similar a lo encontrado en nuestro estudio ya que la terapia ARV fue asociada como un factor protector.

Llama la atención que en el estudio de Bigna *et al.* (52) la presencia de tratamiento ARV no fue un factor estadísticamente significativo asociado a mortalidad tanto en el análisis bivariado como en el multivariado: OR 1.48 (IC 95% 0.87–2.53). Tampoco hubo diferencia estadística en variables como el peso, presencia de coinfección, nivel de leucocitos, hemoglobina o conteo de CD4, hallazgos que difieren de lo encontrado en nuestro estudio, posiblemente porque esa cohorte solo evaluó



mortalidad en la fase intensiva de tratamiento antituberculoso y no hasta completar dicho tratamiento. Además, similar a los hallazgos de nuestro estudio se reportó que la presencia de comorbilidad estaba asociado a mayor frecuencia de desenlace de mortalidad con un OR 2.47 (IC 95% 1.22–5.02), aunque en nuestros resultados solo la presencia de HTA tuvo una asociación estadísticamente significativa como factor de riesgo para mortalidad. El análisis de supervivencia con la curva de Kaplan-Meier demostró que los pacientes tenían mayor probabilidad de morir en los primeros 60 días (2 meses) desde el inicio de tratamiento antituberculoso, diferente en nuestro estudio donde se mostró que el máximo descenso se sostuvo hasta 150 días (5 meses).

En datos más locales, en América latina en el estudio realizado en Brasil por da Silva *et al.* (18) se evidenció que las variables asociadas a mortalidad fueron un conteo de CD4 < 50 cel/mL, la edad mayor al momento de diagnóstico de TB y la presencia de TB diseminada. Datos diferentes a lo reportado en nuestro estudio.

En la cohorte previa a este estudio realizada en Pereira-Risaralda por Guzmán *et al.* (23) se evidenció en el análisis bivariado que los factores asociados a mortalidad fueron un recuento de CD4 < 50 cel/mL, el nivel de hemoglobina, el peso y la presencia de comorbilidades y coinfecciones y en el análisis multivariado se encontraron variables que impactaban de forma significativa en la mortalidad las siguientes: edad, el nivel de hemoglobina y el estado de terminación de TB. Observamos como el nivel de hemoglobina es un factor de asociación constante lo que resalta la importancia de vigilar este valor de laboratorio y optimizarlo de forma activa en los pacientes con coinfección. En la cohorte de Guzmán no se evaluó la terapia ARV por lo cual no fue tomada en cuenta en los análisis bivariado y multivariado. Los datos reportados fueron en gran parte diferente a los nuestros posiblemente por el tiempo de seguimiento y el desenlace de mortalidad que para nuestro estudio fue a nueve meses (270 días) y para la cohorte de Guzmán tuvo un promedio de 526,5 días.

#### **10.9. ANALISIS DE SUBGRUPO: PRUEBA MOLECULAR PCR TB Y MORTALIDAD**

En el subgrupo de pacientes con disponibilidad de prueba molecular (n=85) se les realizó esta a 56 pacientes con un resultado positivo en el 82,1% de los casos. De estos pacientes se reportó una mortalidad en el 39,1% de los casos comparado con el 60% de pacientes con prueba molecular negativa (p= 0,298), sin alcanzar diferencia estadística significativa posiblemente por el tamaño de muestra limitado de nuestro estudio. También se buscaron diferencias en los parámetros demográficos, clínicos y paraclínicos entre los pacientes con disponibilidad o no de prueba molecular y entre los pacientes con resultado positivo y negativo de esta

misma prueba, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos.

En el ensayo clínico aleatorizado pragmático realizado por Cox *et al.* (61) en Sur África (2014) comparando el diagnóstico con uso rutinario de Xpert MTF/RIF (n=982) vs diagnóstico usual (solo baciloscopia, cultivo y test de resistencia en pacientes con alto riesgo; n=1.003) demostró disminuir el tiempo de tratamiento oportuno antituberculoso en los primeros 3 meses ( $p = 0.0052$ ), sin embargo no hubo diferencia en la mortalidad a los 6 meses (14,5% en el grupo de prueba molecular comparado con 12,1% en grupo de diagnóstico usual;  $p=0,492$ ). Hallazgo similar encontrado en el estudio realizado en Etiopia (2014) (10), donde comparó la prueba molecular PCR TB positiva vs negativa realizada en 886 pacientes con VIH demostró disminuir el tiempo al inicio de tratamiento antituberculoso (9 vs 46 días;  $p= 0,001$ ) pero la mortalidad a 2 meses posterior al inicio de tratamiento no tuvo diferencia significativa (7% en el grupo con prueba molecular positiva vs 9% en grupo con prueba molecular negativa;  $p= 0,699$ ).

Por el contrario, en un estudio más reciente realizado en la República de Mozambique (2019) (62) con 283 pacientes, logró demostrar que el inicio de tratamiento antituberculoso temprano en pacientes VIH con baciloscopia de esputo negativo y resultado de prueba molecular positiva comparado con prueba molecular negativa impactó en la mortalidad con una diferencia estadísticamente significativa (20% en prueba molecular negativa vs 12% en prueba molecular positiva;  $p= 0,001$ ). Datos similares encontrados en el estudio de Sabine *et al.* (2017) realizado en Uganda (63) que encontró una mortalidad mayor en pacientes con coinfección TB-VIH quienes iniciaban tratamiento empírico antituberculoso cuando no se realizaba una prueba molecular o cuando esta era negativa comparado con el resultado de una prueba molecular positiva (22% vs 5% respectivamente;  $p= 0,001$ ) sin embargo cuando realizaron el análisis multivariado y ajustado a niveles de CD4, tratamiento ARV y edad se reportó un HR 0,80 (IC 95% 0,10 - 6,30), perdiendo significancia estadística. Por último, en el estudio aleatorizado, multicéntrico, grupos paralelos realizado en la República de Malawi: CHEPETS (2018) (64) donde se evaluaron pacientes con diagnóstico nuevo de VIH sintomáticos respiratorios y se les realizó estudios en búsqueda de TB, comparando el uso de pruebas moleculares vs microscopia de fluorescencia en muestra de esputo se encontró que el brazo de pruebas moleculares presentaron una reducción de la mortalidad en 22% comparado con el brazo de microscopia, dato que fue significativo principalmente en pacientes con estadios de VIH más avanzados (OMS III o IV) (RR 0,43 IC 95% 0,22-0,87).

En estudios latinoamericanos, encontramos en la cohorte chilena de Balcells *et al.* (65) logró demostrar que el uso de pruebas moleculares PCR TB en paciente VIH aumentaba el rendimiento diagnóstico de TB en un 25% comparado con utilizar métodos microbiológicos no moleculares, sin embargo, no se logró determinar diferencias en mortalidad.

**Tabla 28. Comparación de resultado de prueba molecular PCR TB en coinfección TB-VIH y mortalidad en los diferentes estudios.**

Autor	Año	Referencia	País	Mortalidad (%)		Valor de p
				PCR TB positiva	PCR TB negativa o no realizada	
Cox <i>et al.</i>	2014	(61)	Sur África	14,5	12,1	0,492
Balcha <i>et al.</i>	2014	(10)	Etiopia	7,0	9,0	0,699
Sabine <i>et al.</i>	2017	(63)	Uganda	5,0	22,0	0,001
Ngwira <i>et al.</i>	2018	(64)	Malawi	5,5	6,9	0,100
Lisboa <i>et al.</i>	2019	(62)	Mozambique	12,0	20,0	0,001
Estudio actual	2021	---	Colombia	39,1	60,0	0,298

PCR TB: Prueba molecular para tuberculosis

## 11. CONCLUSIONES

- Se presentó el estudio con población más grande en Colombia sobre las características demográficas, clínicas, paraclínicas y de tratamiento en una cohorte de pacientes con coinfección TB-VIH.
- La mayoría de pacientes correspondieron a hombres adultos en la cuarta década de la vida, proveniente de región urbana y afiliados al régimen subsidiado de salud. El compromiso clínico más frecuente fue el pulmonar y dentro de las causas extrapulmonares la más común fue la meníngea. Comparado con datos previos de la región se evidenció un ascenso del compromiso extrapulmonar.
- Hay un cambio importante en la región del eje cafetero en el transcurso del tiempo respecto al uso de métodos diagnósticos, cada vez más se utiliza el cultivo y las pruebas moleculares en los pacientes con coinfección VIH-TB. Esta última teniendo en cuenta que en nuestra ciudad están disponibles desde el año 2015.
- Comparado con otros estudios nacionales e internacionales, la mortalidad de la coinfección VIH-TB en Pereira-Risaralda sigue siendo muy elevada, superada solamente por un estudio realizado en Sur África (2019).
- El uso y la positividad de prueba molecular PCR TB para el diagnóstico en coinfección VIH-TB mostró tener una tendencia a factor protector para mortalidad, sin embargo, no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, esto posiblemente por la pequeña población del estudio.
- Los factores asociados a mortalidad en el análisis bivariado fueron Edad, grupo poblacional (vulnerable), presentación clínica de TB, presencia de comorbilidades (HTA) o coinfecciones diferentes a TB, no recibir tratamiento ARV, uso de esquema con base en inhibidor de proteasa en tratamiento ARV, nivel de hemoglobina, linfocitos, conteo de CD4 y carga viral.
- Al realizar el análisis de supervivencia se observó como los pacientes que presentaron cualquier coinfección diferente a TB y la ausencia de tratamiento ARV presentaron una mortalidad más temprana con una diferencia estadísticamente significativa. Al comparar la positividad de prueba PCR TB se demostró una tendencia a mejorar la sobrevida en el tiempo sin embargo no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa. No hubo diferencias significativas en los pacientes con disponibilidad de PCR TB.

- En el análisis multivariado se identificó como factor de riesgo la presencia de HTA y como factores protectores el uso de terapia ARV, el nivel de hemoglobina al momento del diagnóstico de TB al igual que el nivel de plaquetas.

## **12.LIMITACIONES**

- El estudio tuvo limitaciones en la recolección de la totalidad de los datos y el ingreso a las diferentes IPS debido por la contingencia en salud pública que inició en el 2020 a nivel mundial correspondiente a la pandemia por COVID-19.
- El seguimiento de nuestro estudio se limitó a la culminación del tratamiento antituberculoso a nueve meses. Posiblemente un seguimiento mucho mayor pudiera demostrar datos significativos que no se lograron en el estudio.
- Hubo datos perdidos o no encontrados en los registros de historia clínica que pudieron limitar el análisis de los datos, entre las variables con mayores datos perdidos se encontraron la carga viral, el conteo de CD4 y algunos valores de datos básicos de laboratorio. Hubo también pérdida de datos en el tratamiento antirretroviral.
- Debido a la naturaleza del diseño retrospectivo de este estudio se pudieron obtener sesgos descritos como el de selección, medida y confusión.

### **13.RECOMENDACIONES**

- Continuar con la cohorte realizada en el transcurso del tiempo con el fin de obtener mayor número de población y con esto acercarse cada vez más a la realidad de nuestros pacientes.
- Incluir otras variables que no fueron realizadas en nuestro estudio como complicaciones del tratamiento antituberculoso, uso de terapia profiláctica en pacientes VIH, tiempo de inicio de tratamiento ARV y momento de realización de prueba molecular PCR TB. Además, agregar la presencia de infección COVID-19 como variable para determinar su asociación con mortalidad en los pacientes coinfectados.
- Realizar estudios prospectivos que evalúen los factores asociados a la mortalidad en la población de pacientes TB-VIH ya que no contamos con ninguno realizado en nuestra región.
- Los datos obtenidos en nuestro estudio deben ser socializados no solo en las instituciones correspondientes sino también a nivel del a secretaria de salud departamental con el fin de realizar estrategias y acciones para disminuir la alta mortalidad de pacientes con coinfección TB-VIH en nuestra región.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva. 2020.
2. Organización Panamericana de la Salud. Coinfección TB/VIH en las américas. 2018. Available from: [www.paho.org/tuberculosis](http://www.paho.org/tuberculosis).
3. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública. Tuberculosis 2019. Available from: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRO\\_Tuberculosis.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRO_Tuberculosis.pdf).
4. Carriquiry G, Otero L, Gonzalez-Lagos E, Zamudio C, Sanchez E, Nabeta P, et al. A diagnostic accuracy study of Xpert(R)MTB/RIF in HIV-positive patients with high clinical suspicion of pulmonary tuberculosis in Lima, Peru. PloS one. 2012;7(9):e44626.
5. Heidebrecht CL, Podewils LJ, Pym AS, Cohen T, Mthiyane T, Wilson D. Assessing the utility of Xpert((R)) MTB/RIF as a screening tool for patients admitted to medical wards in South Africa. Scientific reports. 2016;6:19391.
6. Li S, Liu B, Peng M, Chen M, Yin W, Tang H, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculosis detection in different regions with different endemic burden: A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2017;12(7):e0180725.
7. Nurwidya F, Handayani D, Burhan E, Yunus F. Molecular Diagnosis of Tuberculosis. Chonnam medical journal. 2018;54(1):1-9.
8. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(1):Cd009593.
9. Iruedo J, O'Mahony D, Mabunda S, Wright G, Cawe B. The effect of the Xpert MTB/RIF test on the time to MDR-TB treatment initiation in a rural setting: a cohort study in South Africa's Eastern Cape Province. BMC infectious diseases. 2017;17(1):91.
10. Balcha TT, Sturegard E, Winqvist N, Skogmar S, Reepalu A, Jemal ZH, et al. Intensified tuberculosis case-finding in HIV-positive adults managed at Ethiopian health centers: diagnostic yield of Xpert MTB/RIF compared with smear microscopy and liquid culture. PloS one. 2014;9(1):e85478.
11. Chaisson LH, Roemer M, Cantu D, Haller B, Millman AJ, Cattamanchi A, et al. Impact of GeneXpert MTB/RIF assay on triage of respiratory isolation rooms for inpatients with presumed tuberculosis: a hypothetical trial. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2014;59(10):1353-60.
12. Kobayashi M, Ray SM, Hanfelt J, Wang YF. Diagnosis of tuberculosis by using a nucleic acid amplification test in an urban population with high HIV prevalence in the United States. PloS one. 2014;9(10):e107552.
13. Theron G, Peter J, Calligaro G, Meldau R, Hanrahan C, Khalfey H, et al. Determinants of PCR performance (Xpert MTB/RIF), including bacterial load and inhibition, for TB diagnosis using specimens from different body compartments. Scientific reports. 2014;4:5658.
14. Hanrahan CF, Theron G, Bassett J, Dheda K, Scott L, Stevens W, et al. Xpert MTB/RIF as a measure of sputum bacillary burden. Variation by HIV status and



immunosuppression. American journal of respiratory and critical care medicine. 2014;189(11):1426-34.

15. Lippincott CK, Miller MB, Van Rie A, Weber DJ, Sena AC, Stout JE. The complexities of Xpert(R) MTB/RIF interpretation. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2015;19(3):273-5.

16. Marks SM, Cronin W, Venkatappa T, Maltas G, Chon S, Sharnprapai S, et al. The health-system benefits and cost-effectiveness of using Mycobacterium tuberculosis direct nucleic acid amplification testing to diagnose tuberculosis disease in the United States. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;57(4):532-42.

17. Harries AD, Hargreaves NJ, Gausi F, Kwanjama JH, Salaniponi FM. High early death rate in tuberculosis patients in Malawi. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2001;5(11):5.

18. da Silva Escada RO, Velasque L, Ribeiro SR, Cardoso SW, Marins LMS, Grinsztejn E, et al. Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death. BMC infectious diseases. 2017;17(1):373.

19. Gesesew H, Tsehayneh B, Massa D, Gebremedhin A, Kahsay H, Mwanri L. Predictors of mortality in a cohort of tuberculosis/HIV co-infected patients in Southwest Ethiopia. Infectious diseases of poverty. 2016;5(1):109.

20. Domingos MP, Caiaffa WT, Colosimo EA. Mortality, TB/HIV co-infection, and treatment dropout: predictors of tuberculosis prognosis in Recife, Pernambuco State, Brazil. Cadernos de Saúde Pública. 2008;24(4):887-96.

21. Nguyen DT, Jenkins HE, Graviss EA. Prognostic score to predict mortality during TB treatment in TB/HIV co-infected patients. PloS one. 2018;13(4):e0196022.

22. García I, Merchán A, Chaparro PE, López LE. Panorama de la coinfección tuberculosis/VIH en Bogotá, 2001. Biomédica. 2004;24(0):132.

23. . G-MJ. Supervivencia de los pacientes con coinfección VIH-Tuberculosis en Pereira, Colombia enero 2014 a marzo 2016 (tesis de postgrado). Universidad Tecnológica de Pereira. 2017.

24. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. Nature reviews Microbiology. 2018;16(2):80-90.

25. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución número 20227 de 2020 [Enero de 2021]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/ResoluciónNo.227de2020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/ResoluciónNo.227de2020.pdf).

26. Chang CC, Crane M, Zhou J, Mina M, Post JJ, Cameron BA, et al. HIV and co-infections. Immunological reviews. 2013;254(1):114-42.

27. Tornheim JA, Dooley KE. Challenges of TB and HIV co-treatment: updates and insights. Current opinion in HIV and AIDS. 2018;13(6):486-91.

28. RAMÍREZ VG. República de Colombia MINISTERIO DE SALUD DIRECCIÓN GENERAL DE PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN. GUÍA DE ATENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR Y EXTRAPULMONAR.

29. Wondimeneh Y, Muluye D, Belyhun Y. Prevalence of pulmonary tuberculosis and immunological profile of HIV co-infected patients in Northwest Ethiopia. BMC research notes. 2012;5:331.

30. Zohar M, Moshe L, Daniel C, Noa C, Itamar G. HIV prevalence in the Israeli tuberculosis cohort, 1999-2011. *BMC public health*. 2014;14:1090.
31. Lazarus JV, Olsen M, Ditiu L, Matic S. Tuberculosis-HIV co-infection: policy and epidemiology in 25 countries in the WHO European region. *HIV medicine*. 2008;9(6):406-14.
32. Mor Z, Pinsker G, Cedar N, Lidji M, Grotto I. Adult tuberculosis in Israel and migration: trends and challenges between 1999 and 2010. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2012;16(12):1613-8.
33. Organización Panamericana de la Salud, Organización mundial de la salud. Coinfección TB/VIH Guía Clínica Regional. Actualización 2017. 2017.
34. do Prado TN, Miranda AE, de Souza FM, Dias Edos S, Sousa LK, Arakaki-Sanchez D, et al. Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study. *BMC infectious diseases*. 2014;14:415.
35. Mendez-Samperio P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. *Scandinavian journal of immunology*. 2017;86(2):76-82.
36. Johnson MD, Decker CF. Tuberculosis and HIV infection. *Disease-a-month : DM*. 2006;52(11-12):420-7.
37. Pimkina E, Zablockis R, Nikolayevskyy V, Danila E, Davidaviciene E. The Xpert(R) MTB/RIF assay in routine diagnosis of pulmonary tuberculosis: A multicentre study in Lithuania. *Respiratory medicine*. 2015;109(11):1484-9.
38. Lawn SD, Nicol MP. Xpert(R) MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future microbiology*. 2011;6(9):1067-82.
39. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV 2020. Available from: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).
40. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *The New England journal of medicine*. 2010;363(3):257-65.
41. Lai RP, Meintjes G, Wilkinson RJ. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Seminars in immunopathology*. 2016;38(2):185-98.
42. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *The New England journal of medicine*. 2011;365(16):1471-81.
43. Marcy O, Laureillard D, Madec Y, Chan S, Mayaud C, Borand L, et al. Causes and determinants of mortality in HIV-infected adults with tuberculosis: an analysis from the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 randomized trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(3):435-45.
44. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional de respuesta ante las ITS, el VIH, la coinfección TB/VIH y las Hepatitis B Y C, Colombia 2018-2021. 2018.

45. Boletín Epidemiológico de Pereira. Secretaría de salud municipal, oficina de vigilancia en salud pública. 2015.
46. Nandar K, Ang LW, Tey J, James L, Kyi Win KM, Chee C, et al. Epidemiology of tuberculosis and HIV coinfections in Singapore, 2000-2014. *HIV medicine*. 2018;19(1):59-64.
47. Azeez A, Mutambayi R, Odeyemi A, Ndege J. Survival model analysis of tuberculosis treatment among patients with human immunodeficiency virus coinfection. *International journal of mycobacteriology*. 2019;8(3):244-51.
48. Rossetto M, Brand EM, Hahn GV, Oliveira D, Teixeira LB. Epidemiological profile of tuberculosis cases with HIV coinfection in Porto Alegre city, Brazil. *Revista brasileira de enfermagem*. 2019;72(5):1211-8.
49. Montúfar Andrade FE, Villa Franco P, Montúfar Pantoja MC, Zuleta Tobón JJ, Pérez Jaramillo LE, Monsalve Valencia MA, et al. Coinfección por virus de inmunodeficiencia humana y micobacterias en un hospital universitario de alta complejidad en Colombia. *Infectio*. 2016;20(3):158-64.
50. Jorge Enrique Machado JWM. Asociación tuberculosis y VIH en pacientes de Pereira, Colombia. *Colombia Médica*. 2005;36(4):239-43.
51. Diana Lucía Acevedo Soto MFAM, Natalia Argote Ibarra, Valentina Bedoya Puerta, José Jaime Castaño Castrillón, Dayan Stefanny Montoya Castro, Alejandra Nova Muñoz, Virginia María Oviedo Devia, Diana Sofía Palomino Pacichana. Prevalencia de la infección VIH/TBC en el departamento de Caldas (Colombia), 2005-2009. *Archivos de Medicina*. 2010;10(1): 31-41.
52. Bigna JJ, Noubiap JJ, Agbor AA, Plottel CS, Billong SC, Ayong AP, et al. Early Mortality during Initial Treatment of Tuberculosis in Patients Co-Infected with HIV at the Yaounde Central Hospital, Cameroon: An 8-Year Retrospective Cohort Study (2006-2013). *PloS one*. 2015;10(7):e0132394.
53. JORGE ALBERTO CORTÉS PH, DIANA LUCÍA REY SÁNCHEZ, GUSTAVO ADOLFO PARRA SERRANO, IVÁN FELIPE GUTIÉRREZ. Tuberculosis en pacientes con infección por VIH en el Hospital Universitario de San Ignacio, 2002-2006. *Infectio*. 2007;11(1):16-22.
54. Nelson Enrique Arenasa NR, Gilberto González, Silvana Rubertone, Adriana M. García, Jorge Enrique Gómez-Marín, Liliana Quintero. Estado de la coinfección tuberculosis/virus de la inmunodeficiencia humana en el municipio de Armenia (Colombia): experiencia de 10 años. *Infectio*. 2012;16(3).
55. Okonko IO, Ejike IU, Innocent-Adiele C, Cookey TI. HIV coinfections with tuberculosis among HIV-1 infected individuals in old cross river state, Nigeria. *Journal of immunoassay & immunochemistry*. 2020;41(3):245-56.
56. Holmberg V, Soini H, Kivela P, Ollgren J, Ristola M. Epidemiology and outcome of HIV patients in Finland co-infected with tuberculosis 1998-2015. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):264.
57. Mugusi FM, Mehta S, Villamor E, Urassa W, Saathoff E, Bosch RJ, et al. Factors associated with mortality in HIV-infected and uninfected patients with pulmonary tuberculosis. *BMC public health*. 2009;9:409.
58. Balewgiezie Sileshi ND, Belaineh Girma, Muluken Melese, Pedro Suarez. Predictors of mortality among TB-HIV Co-infected patients being treated for tuberculosis in Northwest Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC infectious diseases*. 2013;13(297).

59. Podlekareva DN, Panteleev AM, Grint D, Post FA, Miro JM, Bruyand M, et al. Short- and long-term mortality and causes of death in HIV/tuberculosis patients in Europe. *The European respiratory journal*. 2014;43(1):166-77.
60. Lai YJ, Liu EY, Wang LM, Morano JP, Wang N, Khoshnood K, et al. Human Immunodeficiency Virus Infection-Associated Mortality during Pulmonary Tuberculosis Treatment in Six Provinces of China. *Biomedical and environmental sciences : BES*. 2015;28(6):421-8.
61. Cox HS, Mbhele S, Mohess N, Whitelaw A, Muller O, Zemanay W, et al. Impact of Xpert MTB/RIF for TB diagnosis in a primary care clinic with high TB and HIV prevalence in South Africa: a pragmatic randomised trial. *PLoS medicine*. 2014;11(11):e1001760.
62. Lisboa M, Fronteira I, Colove E, Nhamonga M, Martins M. Time delay and associated mortality from negative smear to positive Xpert MTB/RIF test among TB/HIV patients: a retrospective study. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):18.
63. Hermans SM, Babirye JA, Mbabazi O, Kakooza F, Colebunders R, Castelnovo B, et al. Treatment decisions and mortality in HIV-positive presumptive smear-negative TB in the Xpert MTB/RIF era: a cohort study. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):433.
64. Ngwira LG, Corbett EL, Khundi M, Barnes GL, Nkhoma A, Murowa M, et al. Screening for Tuberculosis With Xpert MTB/RIF Assay Versus Fluorescent Microscopy Among Adults Newly Diagnosed With Human Immunodeficiency Virus in Rural Malawi: A Cluster Randomized Trial (Chepetsa). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;68(7):1176-83.
65. Balcells ME, Garcia P, Chanqueo L, Bahamondes L, Lasso M, Gallardo AM, et al. Rapid molecular detection of pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Santiago, Chile. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2012;16(10):1349-53.

## 15. ANEXOS

### 15.1. APROBACIÓN DE COMITÉ DE BIOÉTICA UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA

#### UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA

#### COMITÉ DE BIOÉTICA

NOTIFICACIÓN DE APROBACIÓN DE PROYECTO SIN RIESGO
---

Pereira, 01 de abril de 2019

Señor(a)

**Julian Andres Hoyos**

Investigador Principal

Referencia: proyecto **"Mortalidad en pacientes con coinfección TB-VIH en Pereira, Risaralda entre los años 2013-2018"**.

El Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, ubicado en el edificio 1, oficina 1ª-404 en la carrera 27 #10-02 del barrio Los Alamos de Pereira, con teléfono (6) 3137114, en reunión ordinaria efectuada el día de hoy, según acta No. 06, punto 4, numeral 4.1.3, ha aprobado el proyecto **"Mortalidad en pacientes con coinfección TB-VIH en Pereira, Risaralda entre los años 2013-2018"**, clasificado como investigación SIN RIESGO. El CBE-UTP deja constancia de lo siguiente:

- Los autores del proyecto están calificados para ejecutarlo.
- El proyecto posee las condiciones bioéticas y científicas adecuadas, está justificado y carece de riesgo para los seres humanos de los cuales se obtiene información.
- Por ser una investigación sin riesgo sólo requiere la autorización de la(s) institución(es) responsable(s) de la custodia de la información requerida en la investigación.
- Los autores están comprometidos en que cualquier cambio sustancial en el proyecto original debe ser reportado al CBE-UTP, tan pronto como sea posible por el investigador principal, para las consideraciones y pronunciamientos pertinentes.

El CBE-UTP se acoge a las normas y estándares éticos, legales y jurídicos vigentes para la investigación en seres humanos (resolución 8430 de 1993, resolución 2378 de 2008 y Declaración de Helsinki). El CBE-UTP cuenta con 14 miembros activos y considera quórum a la presencia de la mitad más uno de sus miembros.

Atentamente,



Presidente Comité de Bioética  
Universidad Tecnológica de Pereira

## 15.2. AVAL INSTITUCIONAL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JORGE



### EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JORGE PEREIRA DOCENCIA SERVICIO INVESTIGACIÓN

	Esto, para facilitar el trabajo de la Oficina de Estadística del HUSJ.
Plan de análisis	Se realizará un análisis exploratorio de datos Se correrán pruebas de normalidad (test de Shapiro-Wilk); según hallazgos se correrán estadísticas paramétricas o no paramétricas. Las variables continuas serán trabajadas con cálculo de medias, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico; las variables categóricas se trabajarán en números absolutos y con cálculo de proporciones. El proyecto presenta una muy bien definida utilización de pruebas estadísticas acordes con el tipo de variables a utilizar y los hallazgos durante el proceso de análisis.
Aspectos bioéticos	Cuenta con aval del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira (1 de abril de 2019). No requiere uso de consentimiento o asentimiento informado
Cronograma – Presupuesto	Considera 15 meses de trabajo con fecha probable de terminación en octubre de 2020.
Anexos del proyecto	Aval de bioética. Pendiente anexar: el CvLAC de los investigadores y el instrumentos de recolección de datos.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, el Comité certifica que este proyecto queda **aprobado** (ID=2020-01). Para constancia se firma el presente certificado.

Atentamente,

  
DIÓMEDES TABIMA GARCÍA  
Comité Investigación y Extensión

  
LILIANA TORRES BEDOYA  
Subgerente asistencial (e)

Copia: Dr. Julián Andrés Hoyos, Edificio 1 oficina 1-404, carrera 27 No, 10-02 Los Alamos – UTP - Pereira

Transcribió: Diana María Pazos Puerto

**15.3. CERTIFICADO DE CURSO EN BIOÉTICA EN INVESTIGACIONES HUMANAS DE LA NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH)**

